

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1955 ГОДА

4 – 2024

TOM 70 VOL. 70

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

4
ТОМ 70
2024

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА

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

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

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

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



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Барчук А.А., к.м.н., МАИР, (Лион, Франция), orcid.org/0000-0002-4629-3326

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

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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology, (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

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

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

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

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова
Переводчик А.Ю. Токарева
Корректор А.С. Комарова

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

Порядковый номер журнала: 630. Тираж 105 экз.
Подписано в печать: 31.08.2024
Дата выхода в свет: 03.09.2024

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

© АННМО «Вопросы онкологии»

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

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

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

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

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

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

Serial number: 630. The circulation is 105 copies
Signed to print: 31.08.2024
Published by: 03.09.2024

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

ОБОЗРЫ

Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В.,
Унгуриян В.М., Демидов Л.В.

Лечение метастатической увеальной меланомы:
обзор литературы

Агафонова Ю.А., Снеговой А.В.,
Омельяновский В.В., Вахрушева Т.С.,
Гребенникова О.П., Сельчук В.Ю.

Обзор исследований и ключевых рекомендаций
по безопасному применению пероральных
противоопухолевых препаратов

Тюрина Е.В., Валиев Т.Т., Кумирова Э.В.,
Романцова О.М., Варфоломеева С.Р.

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли
центральной нервной системы у детей. Обзор
литературы

Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Мадаминов А.Ю.,
Савкин А.В., Нуржабов А.И., Асамединов Н.К.,
Ибрагимова Д.А., Насиров С.К.

Роль хромосомной транслокации при
формировании экстраординарного онкогена

СТАТИСТИКА

Крупина М.В., Мотков А.Ю., Трофимова Т.Н.,
Вальков М.Ю.

Факторы прогноза выживаемости больных раком
предстательной железы после радикальной
дистанционной лучевой терапии (углубленное
популяционное исследование)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

Antonova EI, Baldueva IA, Kunitsyna AV,
Nekhaeva TL, Achilov AB, Koroleva AK, Firsova NV,
Sikharulidze SV

Profiling miRNAs in Exosomes for the Development
of a Diagnostic Panel for Melanoma Metastasis in
Melanocyte and Melanoma Cell Line Models

(The full text of the article in Russian can be found
on the issue's website)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

Яровой А.А., Голанов А.В., Галбацова А.Г.,
Костюченко В.В., Осинов И.К., Яровая В.А.

Лечение увеальной меланомы методом
стереотактической радиохирургии «Гамма-нож»:
результаты 10-летнего опыта

Яровая В.А., Левашов И.А., Яровой А.А.

Многофакторная система прогнозирования риска
метастазирования увеальной меланомы

REVIEWS

606 Magomedova ZR, Nazarova VV, Orlova KV,
Unguryan VM, Demidov LV
Treatment of Metastatic Uveal Melanoma:
Literature Review

614 Agafonova JA, Snegovoy AV, Omelyanovskiy VV,
Vakhrusheva TS, Grebennikova OP, Selchuk VY
Review of Research and Key Recommendations
for the Safe Use of Oral Anticancer Drugs

622 Tyurina EV, Valiev TT, Kumirova EV, Romantsova
OM, Varfolomeeva SR
Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors of Central
Nervous System in Children. Literature Review

633 Polatova DSh, Gildiyeva MS, Madaminov AYü,
Savkin AV, Nurzhabov AI, Asamedinov NK,
Ibragimova DA, Nasirov SK
The role of chromosomal translocation in the
formation of an extraordinary oncogene

STATISTICS

643 Krupina MV, Motkov AYü, Trofimova TN, Valkov MYü
Prognostic Factors for Survival of Prostate Cancer
Patients after Radical External-Beam Radiotherapy
(In-Depth Population Study)

ORIGINAL ARTICLES

Experimental research

652 Антонова Е.И., Балдуева И.А., Куницына А.В.,
Нехаева Т.Л., Ачилов А.Б., Королева А.К.,
Фирсова Н.В., Сихарулидзе С.В.

Профилирование miRNAs в аспекте разработки
диагностикой панели метастазирования меланомы
кожи в модели клеточных линий меланомы
(Полный текст статьи на русском языке — online)

ORIGINAL ARTICLES

Clinical research

661 Yarovoy AA, Golanov AV, Galbatsova AG,
Kostyuchenko VV, Osinov IK, Yarovaya VA
Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Uveal
Melanoma: 10-year Experience

669 Yarovaya VA, Levashov IA, Yarovoy AA
Prognostic Multifactorial System Predicting Risk
of Metastasis in Uveal Melanoma

Жукова Н.В., Орлова Р.В., Наймушина П.А.
Использование регрессионных деревьев для прогнозирования развития иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек

Беркут М.В., Имянитов Е.Н., Тюрин В.И., Митюшкина Н.В., Артемьева А.С., Носов А.К.
Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ

Служев М.И., Зарайский М.И., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Абасова С.В., Козюкалов А.С., Петрик Ю.В., Сидорова А.Н.
Пороговые уровни экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК в опухолевой и здоровой ткани у больных колоректальным раком

Левченко Е.В., Клочков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Ергнян С.М., Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И.
Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на безрецидивную выживаемость (в легком)

Левченко Е.В., Клочков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Ергнян С.М., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И., Змитриченко Ю.Г.
Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на общую (наблюдаемую) выживаемость

Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Волчёнков С.А., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Никулина Ю.А., Крамынин Л.А., Добровольская Е.В., Семиглазова Т.Ю.
Сравнение эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток цитарабином с циклофосфамидом и плериксафором у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации

Пестерева Е.В., Русакова Е.А., Чулкова В.А., Кулева С.А.
Роль врача и родителя в формировании отношения к болезни у подростка в ситуации онкологического заболевания

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Бусько Е.А., Козубова К.В., Кулиш А.В., Бажненко С.С., Любимская Э.С., Климашевский В.Ф.
Мимикрия в онкологии: редкое клиническое наблюдение воспалительной псевдоопухоли печени

677 *Zhukova NV, Orlova RV, Naimushina PA*
Using Regression Trees to Predict the Development of Immune-Mediated Adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy

685 *Berkut MV, Imyanitov EN, Tiurin VI, Mitiushkina NV, Artemyeva AS, Nosov AK*
Clinical Evaluation of the Significance of FGFR2/3 Genomic Alterations in Urothelial Cancer: A Retrospective Analysis

696 *Sluzhev MI, Zاراiskii MI, Semiglazov VV, Semiglazova TYu, Tkachenko EV, Kondratev SV, Brish NA, Alekseeva YuV, Abasova SV, Kozyukalov AS, Petrik IuV, Sidorova AN*
Threshold Expression Levels of Tumor Control Genes and microRNAs in Tumor and Healthy Tissue of Colorectal Cancer Patients

707 *Levchenko EV, Klochkov MV, Mikhnin AE, Senchik KYu, Mamontov OYu, Ergnyan SM, Lopushanskaya OO, Levchenko NE, Yurin RI, Slugin EN, Khandogin NV, Shabinskaya VI*
Surgical Treatment of Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer: The Impact of Isolated Lung Chemoperfusion on Pulmonary Recurrence-Free Survival

717 *Levchenko EV, Klochkov MV, Mikhnin AE, Senchik KYu, Mamontov OYu, Lopushanskaya OO, Ergnyan SM, Levchenko NE, Yurin RI, Slugin EN, Khandogin NV, Shabinskaya VI, Zmitrichenko YuG*
Surgical Treatment of Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer: The Impact of Isolated Lung Chemoperfusion on Overall Survival

727 *Elkhova SS, Filatova LV, Zyuzgin IS, Volchyonkov SA, Ishmatova IV, Zverkova AA, Nikulina YuA, Kramynin LA, Dobrovolskaya EV, Semiglazova TYu*
Comparison of Stem Cell Mobilization Efficacy with Intermediate Dose Cytarabine Versus Cyclophosphamide or Plerixafor in Poor Mobilizers

733 *Pestereva EV, Rusakova EA, Chulkova VA, Kuleva SA*
The Role of the Doctor and Parents in Shaping the Attitudes of an Adolescent with Cancer towards the Disease

CLINICAL CASE

741 *Busko EA, Kozubova KV, Kulish AV, Bagnenko SS, Liubimskaia ES, Klimashevsky VF*
Mimicry in Oncology: A Rare Clinical Case of Inflammatory Pseudotumor of the Liver

<p><i>Широкопад В.И., Измаилов А.А., Лунашко Д.Г., Москалец М.В., Демидова И.А.</i> Хирургическое лечение молодого пациента с дедифференцированной солитарной фиброзной опухолью. Клиническое наблюдение</p>	749	<p><i>Shirokorad VI, Izmailov AA, Lupashko DG, Moskalets MV, Demidova IA</i> Surgical Treatment of a Young Patient with Dedifferentiated Solitary Fibrous Tumor. Case Report</p>
ДИСКУССИИ		DISCUSSIONS
<p><i>Гуляев Д.А., Чижова К.А., Сулин К.А., Курносков И.А., Митрофанова Л.Б., Самочерных Н.К., Чиркин В.Ю.</i> Влияние экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток у пациентов с глиобластомами на исходы лечения</p>	755	<p><i>Gulyaev DA, Chizhova KA, Sulin KA, Kurnosov IA, Mitrophanova LB, Samochernykh NK, Chirkin VYu</i> Impact of Cancer Stem Cell Markers Expression in Patients with Glioblastoma on Treatment Outcomes</p>
ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ		EXPERT OPINION
<p><i>Ткаченко Е.В., Семенов С.Л., Бартнев Д.Г., Кондратьев С.В., Типисова О.Д.</i> Значение экспертизы качества медицинской помощи, проведенной в системе обязательного медицинского страхования, в медицинских спорах (на примере онкологической помощи)</p>	765	<p><i>Tkachenko EV, Semenov SL, Bartnev DG, Kondratev SV, Tipisova OD</i> Quality Assessment in Medical Care Provided under the Russia's Obligatory Medical Insurance System in Medical Disputes (A Case Study of Oncological Care)</p>
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ		PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS
<p><i>Титов К.С., Джамилев Ш.Р., Лебединский И.Н., Сорокина М.В., Гурьева П.М., Греков Д.Н.</i> Возможности биопсии сигнального лимфатического узла флуоресцентным ICG методом в стадировании и лечении меланомы кожи</p>	775	<p><i>Titov KS, Dzhamilov SR, Lebedinsky IN, Sorokina MV, Gureva PM, Grekov DN</i> The Potential of Sentinel Lymph Node Biopsy Using the Fluorescent ICG Method in the Staging and Treatment of Skin Melanoma</p>
ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ		HISTORY OF ONCOLOGY
<p><i>Аксенова И.А., Попова Н.В., Старинский В.В., Ходакова О.В.</i> Вехи в истории создания онкологической службы Российской Федерации: анализ предпосылок, значимости и результатов реализации исторического Постановления 1945 года. Обзор архивных материалов в канун 80-летия постановления Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению»</p>	783	<p><i>Aksenova IA, Popova NV, Starinsky VV, Khodakova OV</i> Milestones in the History of the Establishment of the Oncological Service of the Russian Federation: Analysis of the Prerequisites, Significance and Results of the Implementation of the Historic Decree of 1945. Review of archival materials on the eve of the 80th anniversary of the Decree of the Council of People's Commissars of the USSR of 30.04.1945 No. 935 «On Measures to Improve the Cancer Care of the Population»</p>
<p><i>Вагайцева М.В., Рязанкина А.А., Устинова А.И., Джалилова А.А., Волков Н.О., Сенчук Р.Б., Семглазова Т.Ю., Беляев А.М.</i> Развитие паллиативной помощи в Санкт-Петербурге. Посвящается А.В. Гнездилову</p>	794	<p><i>Vagaitseva MV, Ryazankina AA, Ustinova AI, Dzhaliilova AA, Volkov NO, Senchuk RB, Semiglazova TYu, Belyaev AM</i> Development of Palliative Care in St. Petersburg. Dedicated to A.V. Gnezdilov</p>



© З.Р. Магомедова², В.В. Назарова^{1,2}, К.В. Орлова¹, В.М. Унгуриян³,
Л.В. Демидов¹

Лечение метастатической увеальной меланомы: обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация

© Zakhra R. Magomedova², Valeria V. Nazarova^{1,2}, Kristina V. Orlova¹, Vladimir M. Unguryan³,
Lev V. Demidov¹

Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Literature Review

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma, the Russian Federation

Увеальная меланома — редкая внутриглазная опухоль, несмотря на все успехи в лечении первичной опухоли, более чем у 50 % пациентов развивается метастатическая форма заболевания. Увеальная меланома отличается по своим молекулярно-биологическим особенностям (другие драйверные мутации, меньшая мутационная нагрузка) от меланомы кожи, и если для меланомы кожи достигнуты определённые успехи в лечении (таргетная терапия, иммунотерапия), то для увеальной меланомы продолжают поиски новых мишеней и подходов. В статье приведены исследования, отражающие эффективность и безопасность основных системных и локальных методов лечения, а также набирающих в последнее время популярность комбинированных подходов в лечении метастатической увеальной меланомы.

Ключевые слова: метастатическая увеальная меланома; иммунотерапия; изолированная перфузия печени; чрескожная перфузия печени; комбинированные методы лечения

Для цитирования: Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., Унгуриян В.М., Демидов Л.В. Лечение метастатической увеальной меланомы: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 606-613.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-606-613

✉ Контакты: Магомедова Захра Рамазановна, zahra.magomedova@gmail.com

Введение

Увеальная меланома (УМ) — самая распространенная внутриглазная опухоль среди взрослого населения [1]. Заболеваемость в Европе варьирует от 2 до 8 случаев на миллион человек в год, что составляет примерно 3–5 % от всех меланом [2]. На момент постановки диагноза первичной опухоли только у 4 % пациентов выявляют метастазы. Однако более чем у 50 % пациентов с успешным локальным ле-

Уveal melanoma is a rare intraocular tumor. Despite advances in the treatment of the primary tumor, more than 50 % of patients develop metastatic disease. Uveal melanoma has different molecular and biological features compared to cutaneous melanoma, including different driver mutations and lower mutational load. While targeted therapy and immunotherapy have shown success in the treatment of cutaneous melanoma, new targets and approaches are still being sought for uveal melanoma. This article presents a review of several studies that reflect the efficacy of local and systemic treatments as well as combined approaches in the treatment of metastatic uveal melanoma, which have recently become popular.

Keywords: metastatic uveal melanoma; immunotherapy; isolated hepatic perfusion; percutaneous hepatic perfusion; combined approaches

For citation: Zakhra R. Magomedova, Valeria V. Nazarova, Kristina V. Orlova, Vladimir M. Unguryan, Lev V. Demidov. Treatment of metastatic uveal melanoma: literature review. *Oncology issues. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 606-613. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-606-613

чением первичной УМ реализуются метастазы в последующем периоде наблюдения [3]. Чаще всего УМ метастазирует в печень (60,5 %), легкие (24,4 %), кожу/мягкие ткани (10,9 %) [4].

Несмотря на общее происхождение, из клеток, производных нервного гребня, увеальная меланома отличается по своим молекулярно-генетическим свойствам от меланомы кожи. Онкогенные мутации в генах *BRAF* и *NRAS*, которые являются основными при меланоме кожи, практически не встречаются при УМ. Кроме того,

УМ отличается низкой мутационной нагрузкой, в связи с меньшим влиянием УФ на этиологию заболевания [3].

Драйверными для УМ являются мутации в генах GNA11 и GNAQ (80–90 %), приводящие к активации пути RAS/RAF/MEK/ERK (RAS-ERK) [5]. При этом в части исследований показано, что наличие одной из этих мутаций никак не влияет на общую выживаемость, однако частота встречаемости мутации GNA11 у пациентов с метастатической УМ значительно выше [6]. Кроме того, фактором негативного прогноза также является наличие инактивации гена BAP1 (BRCA1-ассоциированный белок 1), моносомия хромосомы 3, гиперэкспрессия гена PTP4A3, локализованного на хромосоме 8q [7].

С благоприятным прогнозом связано наличие мутации в генах EIF1AX и SF3B1, также наличие мутации в гене SF3B1 может быть связано с лучшим ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек [8].

Системная терапия

Стандартная химиотерапия обладает низкой эффективностью, наибольшая частота контроля заболевания продемонстрирована в исследованиях с комбинированными режимами гемцитабин и треосульфан, паклитаксел и карбоплатин [9, 10].

Для паклитаксела с карбоплатином в исследовании RD. Rao и соавт. частичный ответ зарегистрирован у 8 пациентов (26 %), стабилизация у 6 пациентов (19 %), медиана ВВП (выживаемость без прогрессирования) составила 3 мес. (95 % ДИ 0–7 мес.), медиана ОВ (общая выживаемость) — 7,8 мес. (95 % ДИ 1–14 мес.) [9].

Для химиотерапии по схеме гемцитабин в сочетании с треосульфаном частота объективного ответа составила 28,6 % (1 полный ответ, 3 частичных ответа и стабилизация в 8 случаях), медиана ОВ составила 15,2 мес. (95 % ДИ 54–133), медиана ВВП составила 7,2 мес. (95 % ДИ 13–62) и 1-летняя выживаемость составила 80 % [10].

Современная терапия ингибиторами контрольных точек увеличила общую выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой, однолетняя выживаемость увеличилась с 25 до 41,9 %, а медиана общей выживаемости — с 7,8 мес. до 10 мес. (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,79; $p = 0,003$). Медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 2,5 мес. до 3,5 мес. в эру иммунотерапии (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,28–0,67; $p < 0,001$). При этом частота ответов на иммунотерапию анти-PD-1 препаратами составила 7 %, а на комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) — 21 % [11].

Эффективность комбинированной иммунотерапии продемонстрирована в двух наиболее крупных проспективных исследованиях GEM-1402 и CA184-187. Медиана выживаемости без прогрессирования в исследованиях составила 3,0 мес. (95 % ДИ 2,0–4,1) в GEM-1402 и 5,5 мес. (95 % ДИ 3,4–9,5) в CA184-187, медиана выживаемости — 12,7 (95 % ДИ 7,1–18,3) и 19,1 мес. (95 % ДИ 9,6-NR) соответственно. Частота объективного ответа составила 11,5 % (95 % ДИ 2,9–20,2) и 18 % (95 % ДИ 7,0–35,5). Интересно, что численно лучшие результаты, наблюдаемые в CA184-187, были достигнуты в популяции пациентов с более высоким риском, чем в GEM-1402. По сравнению с CA184-187, в GEM-1402 было включено больше пациентов со стадией заболевания M1a (78 % против 49 %) и ECOG равным 0 (84,6 % против 71 %), а также меньше пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (32 % против 43 %). Все пациенты в GEM-1402 получили комбинированную иммунотерапию в первой линии, тогда как в исследовании CA184-187 только 57 % пациентов [12–14].

Следует отметить, что для российской популяции пациентов эффективность комбинированной терапии также оценена. В исследовании ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России частота контроля заболевания (частичный ответ или стабилизация заболевания) составила 30,8 % (частота объективного ответа (ЧОО) — 7,7 %) в первой линии и 12,5 % (ЧОО — 0 %) при назначении комбинированной иммунотерапии во второй линии [15].

Для УМ на сегодняшний день нет предикторов ответа на иммунотерапию. Экспрессия PDL-1, мутационная нагрузка, мутационный статус не влияют на общую выживаемость пациентов, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек [16]. По-видимому, все это может обуславливать и низкую эффективность иммунотерапии среди пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Резистентность к иммунотерапии и пути ее преодоления на сегодняшний день — одно из ключевых направлений в онкологии. Одним из способов преодоления резистентности является применение ингибиторов HDACs, препаратов, нацеленных на эпигенетические регуляторы, такие как гистондеацетилазы. Основным механизмом действия связан с обратной транскрипцией онкогена и модификацией микроокружения опухоли, а также с повышением иммуногенности с помощью блокирования эффектов миелиоидных клеток-супрессоров (MDSCs) и регуляторных Т-клеток. Эффективность HDACs продемонстрирована в исследовании II фазы PEMDAC. В исследование было включено 29 пациентов, все пациенты получали ингибитор

HDAC — энтинонат в комбинации с пембролизумабом. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа, которая составила 14 % (95 % ДИ 3,9–31,7). У восьми пациентов (28 %) был отмечен клинический эффект (частичный ответ или стабилизация заболевания). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,1 мес., а медиана общей выживаемости — 13,4 мес. [17], что в 2 раза выше, по сравнению с моноиммунотерапией анти-PD1 препаратами [18].

Прорывом последних лет в лечении метастатической увеальной меланомы стал препарат — тебентафусп. Этот препарат является биспецифическим антителом, который нацелен на CD3 и специфичный для меланомы антиген — gp100. В исследовании II фазы, IMCgp100-202, тебентафусп продемонстрировал увеличение общей выживаемости у пациентов с HLA-A*02:01-позитивной метастатической увеальной меланомой в первой линии, по сравнению с контрольной группой. В исследование было включено 378 пациентов, которые были рандомизированы в отношении 2:1 в группу тебентафуспа (252 пациента) или контрольную группу (препарат по выбору исследователя: ипилимумаб, дакарбазин, пембролизумаб) (126 пациентов). 1-летняя ОВ составила 73 % против 59 % в контрольной группе (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,37–0,71; $p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования также была значительно выше в группе, получавшей тебентафусп (31 % против 19 % через 6 мес.; ОР 0,73; 95 % ДИ 0,58–0,94; $p = 0,01$). Частота объективного ответа составила 9 % (95 % ДИ 6–13) в группе тебентафуспа и 5 % (95 % ДИ 2–10) в контрольной группе. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением тебентафуспом, были события, опосредованные цитокинами (из-за активации Т-клеток), кожная токсичность, включая сыпь (83 %), пирексия (76 %) и зуд (69 %). Частота и тяжесть этих нежелательных явлений снижалась после первых трех или четырех введений препарата. Лишь у 2 % пациентов лечение было прекращено, в связи с развитием серьезных нежелательных явлений. Стоит отметить, что HLA-A*02:01 позитивными являются лишь около 45 % пациентов с метастатической увеальной меланомой [19].

Таргетная терапия метастатической увеальной меланомы на данный момент находится на стадии разработки. Потенциальными мишенями для таргетной терапии являются мутированные Gα (GNA11/GNAQ) белки и расположенные ниже сигнальные молекулы путей PLCα/PKC, RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/MTOR и Trio/Rho/Rac/YAP1 [20].

Траметиниб в исследовании I фазы продемонстрировал 8 (50 %) случаев стабилизации забо-

левания, у двоих пациентов ответ по таргетным очагам составил 24 % по критериям RECIST 1.1. Длительность ответа у четырех пациентов составила более 16 нед., включая двоих, которые получали лечение не менее 40 нед. [21].

В исследовании SUMIT III фазы, селуметиниб высокоселективный MEK1/2 ингибитор продемонстрировал приемлемую токсичность и незначительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования. В исследование включено 129 пациентов, которые были рандомизированы в две группы селуметиниб + дакарбазин ($n = 97$) или плацебо + дакарбазин ($n = 32$). Частота объективного ответа составила 3 % в группе селуметиниба и 0 % в группе плацебо ($p = 0,36$). Медиана ВВП составила 2,8 против 1,8 мес. (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,48–1,27; $p = 0,32$) в группе плацебо. Самые частые нежелательные явления в обеих группах: тошнота (62 % против 19 %), сыпь (57 % против 6 %), слабость (44 % против 47 %), диарея (44 % против 22 %), периферические отеки (43 % против 6 %). Однако данный препарат не был одобрен FDA, в связи с отсутствием влияния на общую выживаемость [22].

Опубликованы первые результаты продолжающегося многоцентрового исследования I/II фазы (NCT03947385) по изучению безопасности и эффективности даровасертиба, перорального низкомолекулярного ингибитора протеинкиназы C (PKC). В исследовании планируется включить 254 пациента, которые будут получать либо монотерапию даровасертибом, либо даровасертиб в комбинации с биниметинибом, либо даровасертиб в комбинации с кризотинибом. 1-летняя ОВ в группе даровасертиба в монорежиме составила 57 % (95 % ДИ 44–69 %), медиана общей выживаемости составила 13,2 мес., у 46 из 75 пациентов с метастатической увеальной меланомой наблюдалось уменьшение размера опухоли (61 %), а у 15 пациентов (20 %) был зарегистрирован частичный ответ, у одного пациента был подтвержден полный ответ. В группе даровасертиба с биниметинибом уменьшение опухоли наблюдалось у 79 % пациентов, у 22 % зарегистрирован частичный ответ. В группе даровасертиба с кризотинибом у 100 % пациентов отмечалось уменьшение или стабилизация размеров опухоли, у 4 из 13 (31 %) пациентов был подтвержден частичный ответ. 2 мая 2022 г. даровасертибу FDA присвоило статус орфанного препарата для лечения GNAQ/GNA11 мутированной увеальной меланомы [23].

Локальные методы лечения

Хирургия — один из наиболее эффективных методов лечения на сегодняшний день при солитарном метастатическом поражении печени

увеальной меланомы. В систематическом обзоре Nameed, M. Ahmer и соавт. по резекции метастазов медиана общей выживаемости прооперированных пациентов составила 24 мес., причем медиана выживаемости была выше в группе резекции R0 (25 мес.; диапазон 9,5–65,6 мес.), по сравнению с группой резекции R1/2 (16 мес.; диапазон 11,7–29 мес.). Общая медиана 1-, 3- и 5-летней выживаемости составила 70 % (диапазон 39–100 %), 36 % (диапазон 10,2–53 %) и 24 % (диапазон 3–53 %) соответственно. Однако следует отметить, что большинство пациентов, которым была проведена резекция, относятся к группе благоприятного прогноза, медиана времени до прогрессирования составила 54 мес., а количество пациентов с только одним очагом составила 28,4 % [24].

Резекция по поводу метастатических очагов в печени может быть применена ограниченному количеству пациентов (не более 9 %), у большинства пациентов с метастатической увеальной меланомой диагностируется множественное билобарное поражение печени. Кроме того, все пациенты, которые спрессирировали после лечения первичной опухоли менее чем через 5 лет (группа неблагоприятного прогноза), рецидивируют в кратчайшие сроки после оперативного вмешательства [25].

На сегодняшний день применяется множество локальных методов лечения при метастатическом поражении печени — трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), изолированная и чрескожная перфузия печени, радиооблация, трансартериальная химиоинфузия, радиоиммуноэмболизация. Однако не все из них демонстрируют желаемую эффективность.

Наиболее перспективными являются гипертермическая изолированная перфузия печени (ИПП) и ТАХЭ. В систематическом обзоре А.Д. Каприна и соавт. продемонстрировано, что такие показатели как объективный ответ, ВБП и ОВ выше у пациентов группы ИПП, при этом у пациентов группы ТАХЭ наблюдался более низкий риск развития осложнений и смертности. При применении ИПП медиана ОВ составила 17,1 мес. (диапазон 10,0–22,4), а для ТАХЭ — 9,7 мес. (диапазон от 12,0–19,1). Медиана ВБП пациентов составила 9,1 мес. (диапазон 6,0–13,9 мес.) против 4,3 мес. (диапазон 6,0–14,3). ЧОО в группе ИПП составила 45,3 % (11,5 % полных ответов) против 40,1 % (3,7 % полных ответов). Частота осложнений III и IV степени по шкале Clavien-Dindo составила 38,4 % против 22,4 % в группе ТАХЭ [26].

В исследовании III фазы SCANDIUM изолированная перфузия печени продемонстрировала статистически значимое увеличение количества объективных ответов и медианы выживаемости

без прогрессирования, по сравнению с опциями по выбору врача. В исследование было включено 87 пациентов, из них 43 пациентам была проведена изолированная перфузия печени, 44 человека получили терапию по выбору врача, 49 % получили химиотерапию, 39 % — иммунотерапию, остальные 9 % пациентов получили другие виды локального лечения. Частота объективного ответа в группе ИПП составила 40 % против 4,5 % в контрольной группе ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 мес. против 3,3 мес. (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,12–0,36). В группе ИПП зарегистрировано 11 серьезных нежелательных явления и один летальный исход, связанный с проводимой терапией. В группе по выбору врача зарегистрировано 7 серьезных нежелательных явлений [27].

В исследовании III фазы FOCUS сравнивалась чрескожная перфузия печени (ЧПП) с опцией по выбору врача (ТАХЭ, пембролизумаб, ипилимумаб или дакарбазин). В исследование включено 144 пациента, из них 102 — в группу ЧПП. Первичная конечная точка ЧОО в группе ЧПП составила 32,9 % (95 % ДИ 22,75–40,40 %) против 13,8 % (95 % ДИ 3,89–31,66 %). Медиана ВБП составила 9,03 мес. (95 % ДИ 6,34–11,56) и 3,12 мес. (95 % ДИ 2,89–5,65) соответственно ($p = 0,0007$). Медиана общей выживаемости 20,53 мес. (95 % ДИ 16,59–24,35) против 14,06 мес. (95 % ДИ 9,99–19,78). Частота серьезных нежелательных явлений в группе ЧПП составила 42,6 %, большая часть из которых гематологические [28].

Комбинированные методы

Учитывая низкую эффективность системного лечения и ограниченность использования локальных методов лечения, в последнее время появляется все больше исследований по комбинированным подходам при метастатической увеальной меланоме.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведен ретроспективный анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 11 больных с метастатической увеальной меланомой, которым проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на очаги (в печени — 85 %, костях — 7,5 % и мягких тканях — 7,5 %) вместе с иммунотерапией анти-PD-1 (64 %) или с комбинацией анти-PD-1 и анти-CTLA-4 (36 %). ЧОО составила 45 % (1 (9 %) — полный ответ и 4 (36 %) — частичных ответа), медиана ВБП — 9 мес. (95 % ДИ 4,0–24,0), а медиана ОВ — 35 мес. (95 % ДИ 13,0–не достигнут), что значительно превышает данные из литературы для локальных методов лечения и для иммунотерапии (рисунок) [29].

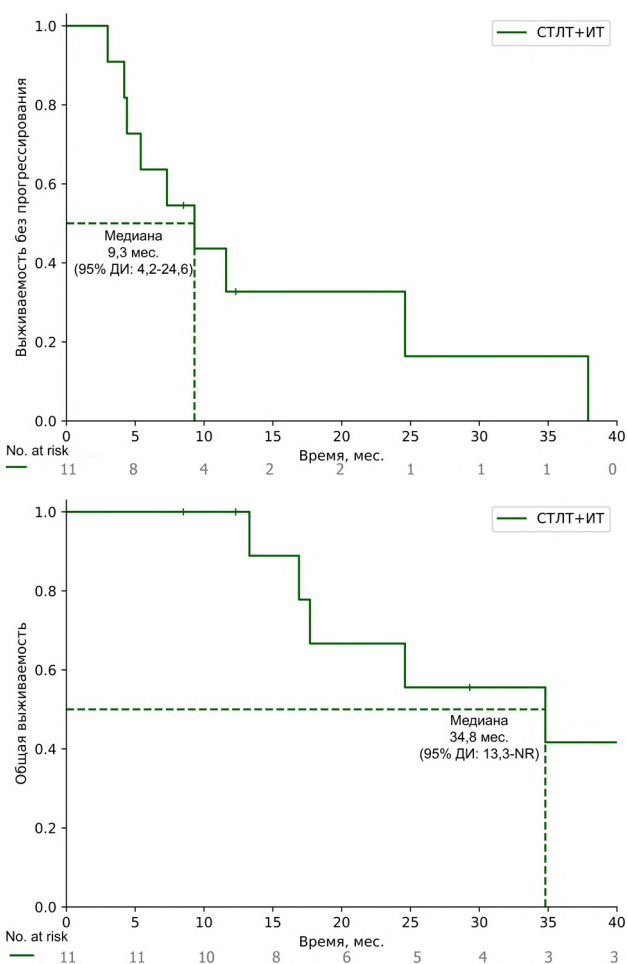


Рис. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость больных при использовании комбинированного подхода (СТЛТ + иммунотерапия)
Fig. PFS and OS of patients using a combined approach (STRT + immunotherapy)

В исследовании S. Grynberg и соавт. 2022 г. включено 38 пациентов, 9 из них получили комбинированную терапию дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) или СТЛТ в сочетании с иммунотерапией, 7 из них получили комбинированную терапию ипилимумабом с ниволумабом, 2 — анти PD-1 в монорежиме. 5 пациентам проведена СТЛТ на очаги в печени, 1 — СТЛТ на очаг в костях, 1 — СТЛТ двух симптомных метастазов в головной мозг, 1 — ДЛТ на очаг в желудке, 1 — ДЛТ на очаги в костях. Общая частота ответа составила 44 % в группе с комбинированной терапией против 10 % в группе с иммунотерапией, медиана ВВП — 22 мес. против 3 мес. (OR = 0,37, p = 0,036), медиана ОВ — 26 мес. против 7,5 мес. (OR = 0,34, p = 0,03) [30].

В итальянском исследовании 2023 г. 22 пациента получили пембролизумаб в сочетании с лучевой терапией очагов в печени, медиана ВВП составила 4,8 мес., медиана ОВ — 21,2 мес., у шести пациентов достигнут частичный ответ (27,3 %), у 3 (13,6 %) — стабилизация [31].

В 2023 г. также были опубликованы первые результаты многоцентровых открытых исследований SCANDIUM 2 I фазы и CHOPIN Ib фазы, в которые включались пациенты с преимущественным поражением печени, которые ранее не получали системную терапию.

В исследовании SCANDIUM 2 18 пациентов были случайным образом разделены на две группы: 9 в группу А, которой проведена ИПП с последующей комбинированной иммунотерапией анти-PD-1 + анти-CTLA-4, и 9 пациентов в группу В, которой проводился один цикл неoadъювантной комбинированной иммунотерапии с последующей перфузией печени, а затем оставшиеся 3 цикла комбинированной иммунотерапии. Первичная конечная точка — количество и степень тяжести побочных эффектов, а вторичная конечная точка — ответы в соответствии с критериями RECIST 1.1. Трое пациентов не прошли запланированную ИПП, один из-за осложнений в периоперационном периоде (группа А), один из-за обширного метастатического поражения печени (более 50 % объема) (группа В) и один из-за энцефалита, связанного с неoadъювантным курсом комбинированной иммунотерапии (группа В). В каждой группе было по десять серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением. Всего 11 из 18 пациентов (шесть в группе А и пять в группе В) не завершили запланированные четыре цикла комбинированной иммунотерапии, в среднем, по 2,4 цикла в группе А и 3,0 цикла в группе В. Ответ был оценен у 17 пациентов, зарегистрировано три полных ответа (18 %), четыре частичных ответа (24 %), семь случаев стабилизации (41 %) и три прогрессирования заболевания (18 %). Общая частота ответа составила 63 % в группе А (5/8) и 22 % в группе В (2/9) [32].

В исследовании CHOPIN были включены семь пациентов в возрасте от 50 до 74 лет, которым проведено два курса по 6 еженедельных ЧПП (мелфалан 3 мг/кг, максимум 220 мг) вместе с четырьмя курсами ипилимумаба с ниволумабом, часть пациентов получили ниволумаб в дозе 1 мг/кг (когорта 1), часть в дозе 3 мг/кг (когорта 2). Нежелательные явления III/IV степени (AE) наблюдались у 2/3 пациентов в когорте 1 и у 3/4 пациентов в когорте 2, включая синдром системной воспалительной реакции, фебрильную нейтропению и холецистит. Имуноопосредованные нежелательные явления I/II степени имели место у всех пациентов, включая миозит, гипотиреоз, гепатит и дерматит. У 1 пациента зарегистрирован полный ответ, 5 частичных ответов и 1 стабильное заболевание (3 продолжающихся ответа с медианой наблюдения 29,1 мес.) [33].

Выводы

Уvealная меланома значительно отличается по своим молекулярно-биологическим свойствам от меланомы кожи. Специфичными для УМ являются драйверные мутации в генах GNA11 и GNAQ; мутации в генах BRAF, NRAS, характерные для кожной меланомы практически не встречаются. Учитывая редкость заболевания, на сегодняшний день не разработаны оптимальные подходы лечения больных с метастатической меланомой. Частота объективных ответов при проведении системной терапии не превышает 20 %, наиболее эффективными опциями остаются комбинированная иммунотерапия и тебентафусп. Резистентность к иммунотерапии и пути ее преодоления на сегодняшний день — одно из ключевых направлений в онкологии.

Комбинированные подходы в сочетании иммунотерапии и локального метода лечения продемонстрировали свою эффективность и безопасность в нескольких последних исследованиях, кроме того, позволили увеличить частоту объективных ответов и медиану ОБ и ВВП, что позволяет рассматривать их как одну из опций преодоления резистентности к иммунотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Магомедова З.Р. — сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Назарова В.В., Орлова К.В. — написание текста статьи, научное редактирование;

Унгурян В.М., Демидов Л.В. — научное редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Magomedova Z.R. — collected and processed the material, wrote the manuscript;

Nazarova V.V., Orlova K.V. — wrote the manuscript, performed scientific editing;

Unguryan V.M., Demidov L.V. — performed scientific editing. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5): 549-53.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.01.002>.-URL: [https://www.cancer-treatmentreviews.com/article/S0305-7372\(12\)00003-5/fulltext](https://www.cancer-treatmentreviews.com/article/S0305-7372(12)00003-5/fulltext).
- Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007; 114(12): 2309-2315. e2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>.-URL: [https://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(07\)00176-5/fulltext](https://www.aajournal.org/article/S0161-6420(07)00176-5/fulltext).
- Smit K.N., Jager M.J., de Klein A., Kiliç E. Uveal melanoma: Towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 75: 100800.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100800>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946219300874?via%3Dihub>.
- Rietschel P., Panageas K.S., Hanlon C., et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31): 8076-80.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.6534>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.6534>.
- Silva-Rodríguez P., Fernández-Díaz D., Bande M., et al. GNAQ and GNA11 genes: a comprehensive review on oncogenesis, prognosis and therapeutic opportunities in uveal melanoma. *Cancers (Basel).* 2022; 14(13): 3066.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14133066>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/13/3066>.
- Griewank K.G., van de Nes J., Schilling B., et al. Genetic and clinico-pathologic analysis of metastatic uveal melanoma. *Modern Pathology.* 2014; 27(2): 175-83.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.138>.-URL: [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(22\)01807-5/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(22)01807-5/fulltext).
- Couturier J., Saule S. Genetic determinants of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012; 150-65.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000328270>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042019/>.
- Furney S.J., Pedersen M., Gentien D., et al. SF3B1 Mutations Are Associated with Alternative Splicing in Uveal Melanoma. *Cancer Discov.* 2013; 3(10): 1122-9.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0330>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321577/>.
- Rao R.D., Holtan S.G., Ingle J.N., et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2006; 106(2): 375-82.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21611>.-URL: <https://asc-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21611>.
- Pföhler C., Cree I.A., Ugurel S., et al. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs.* 2003; 14(5): 337-40.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00001813-200306000-00002>.-URL: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/abstract/2003/06000/treosulfan_and_gemcitabine_in_metastatic_uveal.2.aspx.
- Bol K.F., Ellebaek E., Hojberg L., et al. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel).* 2019; 11(10): 1489.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11101489>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1489>.
- Piulats J.M., Espinosa E., de la Cruz Merino L., et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021; 39(6): 586-98.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00550>.
- Pelster M.S., Gruschkus S.K., Bassett R., et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(6): 599-607.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00605>.

14. Khan S., Carvajal R.D. Dual immunological checkpoint blockade for uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(6): 554-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03274>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03274>.
15. Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А., et al. Комбинированная иммунотерапия при метастатической увеальной меланоме. Опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 64-71.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-64-71>.-URL: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_immunoterapiya_pri_metastaticheskoy_uvealnoy_melanome_opyt_odnogo_tsentra.html. [Nazarova V.V., Orlova K.V., Utyashev I.A., et al. Combined immunotherapy for metastatic uveal melanoma. Single centre experience. *Effective Pharmacotherapy.* 2023; 19 (16): 64-71. -DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-64-71>.-URL: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_immunoterapiya_pri_metastaticheskoy_uvealnoy_melanome_opyt_odnogo_tsentra.html. (In Rus)].
16. Shao Y.F., Baca Y., Xiu J., et al. Immune profiling of metastatic uveal melanoma and response to immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl): 9565-9565.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9565.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9565.
17. Ny L., Jespersen H., Karlsson J., et al. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 5155.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25332-w>.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25332-w>.
18. Algazi A.P., Tsai K.K., Shoushtari A.N., et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016; 122(21): 3344-53.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ncr.30258>.-URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.30258>.
19. Nathan P., Hassel J.C., Rutkowski P., et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2021; 385(13): 1196-206.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa21103485>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa21103485>.
20. Croce M., Ferrini S., Pfeffer U., Gangemi R. Targeted therapy of uveal melanoma: recent failures and new perspectives. *Cancers (Basel).* 2019; 11(6): 846.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11060846>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/6/846>.
21. Falchook G.S., Lewis K.D., Infante J.R., et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8): 782-9.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70269-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70269-3).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70269-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70269-3/fulltext).
22. Carvajal R.D., Piperno-Neumann S., Kapiteijn E., et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol.* 2018; 36(12): 1232-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1090>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.1090>.
23. Cao L., Chen S., Sun R., et al. Darovasertib, a novel treatment for metastatic uveal melanoma. *Front Pharmacol.* 2023; 14.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1232787>.-URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1232787/full>.
24. Hameed A.M., Ng E.E.I., Johnston E., et al. Hepatic resection for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2014; 24(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CMR.000000000000032>.-URL: https://journals.lww.com/melanomaresearch/abstract/2014/02000/hepatic_resection_for_metastatic_melanoma_a.1.aspx.
25. Sato T. Locoregional Management of Hepatic Metastasis From Primary Uveal Melanoma. *Semin Oncol.* 2010; 37(2): 127-38.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.014>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775410000382>.
26. Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., et al. Трансартериальная химиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени в лечении больных увеальной меланомой при метастатическом поражении печени (систематический обзор). *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2022;44(2):72-79.- DOI: <https://doi.org/10.17116/medtech20224402172>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2022/2/1221906782022021072>. [Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., et al. Transarterial chemoembolization and isolated liver chemoperfusion in the treatment of uveal melanoma in patients with liver metastases (a systematic review). *Medical Technologies Assessment and Choice.* 2022; 44(2): 72.- DOI: <https://doi.org/10.17116/medtech20224402172>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2022/2/1221906782022021072>. (In Rus)].
27. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. Isolated hepatic perfusion with melphalan for patients with isolated uveal melanoma liver metastases: a multicenter, randomized, open-label, phase III trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 3042-50.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01705>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01705>.
28. Zager J.S., Orloff M.M., Ferrucci P.F., et al. FOCUS phase 3 trial results: Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases (PHP-OCM-301/301A). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl): 9510-9510.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9510.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9510.
29. Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., et al. Комбинированный подход в лечении больных метастатической увеальной меланомы. Тезисы постерных докладов и приняты к публикации. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s1): 112-113.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1194>. [Magomedova Z.R., Nazarova V.V., Orlova K.V., et al. Combined approach for treatment of patients with metastatic uveal melanoma. *Malignant Tumours.* 2023; 13(3s1): 112-113.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1194>. (In Rus)].
30. Grynberg S., Stoff R., Asher N., et al. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2022; 14: 1758835922113151.-DOI: <https://doi.org/10.1177/17588359221131521>.-URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221131521>.
31. Rossi E., Cellini F., Pagliara M.M., et al. Hepatic radiotherapy in addition to anti-PD-1 for the treatment of metastatic uveal melanoma patients. *Cancers (Basel).* 2023; 15(2): 493.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15020493>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/2/493>.
32. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. A phase I, randomized, controlled, multicentre trial of isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab in patients with uveal melanoma metastases (the SCANDIUM 2 trial). *J Clin Oncol.* 2023; 41(16_suppl):

9533-9533.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9533.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9533.

33. Tong T.M.L., Burgmans M.C., Speetjens F.M., et al. Combining melphalan percutaneous hepatic perfusion with ipilimumab plus nivolumab in advanced uveal melanoma: first safety and efficacy data from the phase Ib part of the chopin

trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023; 46(3): 350-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03338-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36624292/>.

Поступила в редакцию / Received / 10.01.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 02.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Захра Рамазановна Магомедова / Zakhra R. Magomedova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9145-0905>.
Валерия Витальевна Назарова / Valeria V. Nazarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>.
Кристина Вячеславовна Орлова / Kristina V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>.
Владимир Михайлович Унгурян / Vladimir M. Unguryan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>.
Лев Вадимович Демидов / Lev V. Demidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.





© Ю.А. Агафонова^{1,2}, А.В. Снеговой^{2,3}, В.В. Омеляновский^{1,4,5,6},
Т.С. Вахрушева¹, О.П. Гребенникова², В.Ю. Сельчук²

Обзор исследований и ключевых рекомендаций по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация

© Julia A. Agafonova^{1,2}, Anton V. Snegovoy^{2,3}, Vitaly V. Omelyanovskiy^{1,4,5}, Tatiana S. Vakhrusheva¹, Olga P. Grebennikova², Vladimir Yu. Selchuk²

Review of Research and Key Recommendations for the Safe Use of Oral Anticancer Drugs

¹Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁵Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁶N.A. Semashko National Research Institute of Public Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Международным профессиональным сообществом созданы специализированные программы менеджмента, рекомендации и инструкции, разработанные для медицинских работников и пациентов, принимающих пероральные формы противоопухолевых лекарственных препаратов (ПОЛП). Однако в русскоязычном сегменте исследований и научной литературы имеется ограниченное количество фрагментарных данных по безопасной практике применения пероральных ПОЛП.

Цель. Обозначить ключевые аспекты безопасности терапии пероральными ПОЛП, а также привести перечень рекомендаций по безопасному применению, предназначенных для использования как пациентами, так и медицинскими работниками. Авторы рекомендуют к использованию структурированные рекомендации The MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT) ассоциации Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) и адаптированные для самостоятельного применения пациентом рекомендации «Oral Chemotherapy Education» ассоциации The National Community Oncology Dispensing Association (NCODA). Авторами данной статьи осуществлен перевод и адаптация рекомендаций MASCC, которые доступны

Introduction. The international professional community has developed specific management programs and guidelines for healthcare professionals and patients taking oral anticancer drugs (OACDs). However, there is limited and fragmentary data on the safe use of OACDs in the research and scientific literature published in Russian.

Aim. To outline the key safety aspects of OACD therapy and provide a list of safe use guidelines for both patients and healthcare providers. The authors recommend the use of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT) structured guidelines and the National Community Oncology Dispensing Association (NCODA) Oral Chemotherapy Education guidelines adapted for patient self-administration. The authors of this article have translated and adapted the MOATT. The translation is available on the official MASCC website in Russian for practical application and further research.

на официальном сайте ассоциации на русском языке для практического применения и проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты; пероральные препараты; пероральная терапия; безопасность; безопасное применение; рекомендации

Для цитирования: Агафонова Ю.А., Снеговой А.В., Омеляновский В.В., Вахрушева Т.С., Гребенникова О.П., Сельчук В.Ю. Обзор исследований и ключевых рекомендаций по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 614-621.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-614-621

✉ Контакты: Агафонова Юлия Андреевна, agafonova@rosmedex.ru

Введение

В связи с тем, что количество пероральных противоопухолевых препаратов ежегодно увеличивается, в мировой практике ожидаемо произошел переход от стационарного лечения к самостоятельному лечению пациентов амбулаторно («на дому») [1–3]. При этом вопрос совершенствования организации медицинской помощи онкологическим пациентам, получающим пероральные противоопухолевые лекарственные препараты (ПОЛП), сохранил свою актуальность, т. к. однозначным является потребность в сохранении такого же уровня безопасности пациентов, как и во время стационарного лечения. Для этого созданы специализированные руководства, посвященные безопасному использованию пероральных препаратов, в т. ч. и для амбулаторного применения. Проводятся международные исследования по внедрению консультативных центров [4], специализированных центров пероральной терапии [5, 6], программ дистанционного мониторинга, координирования и навигации процесса лечения пациента [7, 8]. Результаты исследований используются в создании и совершенствовании технологий медицинской поддержки для безопасного проведения пероральной противоопухолевой терапии.

Аспекты безопасности условно можно разделить на аспекты процесса оказания лекарственной помощи до этапа применения и контроля результата применения ЛП (этапы назначения лекарственного препарата (ЛП), предоставления или приобретения) и аспекты непосредственно при применении ПОЛП пациентом [9–14]. К. Sivakumaran и соавт. [9] определяют ключевые компоненты программы менеджмента безопасности на протяжении всего процесса лекарственной помощи пероральными формами ПОЛП, включающие структуру, процесс и результаты помощи:

1. Структура: этапы закупки, доставки и поставки лекарственных средств; информационные технологии; возможность для пациента иметь определенный контактный номер/почту на случай возникновения чрезвычайных вопросов и ситуаций.

Keywords: anticancer drugs; anticancer medications; oral drugs; oral therapy; safety; safe use; guidelines

For Citation: Julia A. Agafonova, Anton V. Snegovoy, Vitaly V. Omelyanovskiy, Tatiana S. Vakhrusheva, Olga P. Grebennikova, Vladimir Yu. Selchuk. Review of research and key recommendations for the safe use of oral anticancer drugs. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 614-621. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-614-621

2. Процесс: систематическое и целенаправленное обучение; оценка факторов риска; консультации пациента медицинским работником.

3. Результаты: динамическое наблюдение; мониторинг приверженности лечению; мониторинг нежелательных явлений и токсичности; снижение затрат на уровне пациента и системы.

Аспекты безопасности непосредственно на этапе применения перорального ПОЛП обозначены в статье К. Schlichtig и соавт. [10] и включают информирование пациента:

- о взаимодействии пищевых продуктов и лекарственных средств;

- о потенциальных межлекарственных взаимодействиях;

- о возможных побочных эффектах и их профилактике и лечению;

- о необходимости соблюдения приверженности лечению;

- об аспектах хранения и обращения с препаратом.

В международной литературе присутствуют не только специализированные программы менеджмента лекарственной помощи и рекомендации, разработанные для информирования медицинских работников, но и инструкции по безопасному применению терапии для пациентов. Фрагментарные данные о безопасности применения пероральных форм ПОЛП в русскоязычном сегменте исследований не содержат структурированные и конкретные инструкции.

По этой причине целью статьи являлось обобщение ключевых аспектов безопасности терапии пероральными ПОЛП на основе наиболее достоверных и современных данных, а также обзор рекомендаций, предназначенных для использования как пациентами, так и медицинскими работниками.

Общие рекомендации о режиме приема препарата

По данным Ассоциации гематологических/онкологических аптек (Hematology/Oncology Pharmacy Association, НОРА), менеджмент пероральной терапии ПОЛП включает следующие

основные этапы: обучение, назначение, дозирование и распределение препарата, мониторинг и последующее наблюдение за пациентом [13]. Авторы сообщают, что обучение пациента перед применением пероральных ПОЛП должно охватывать: общую информацию о диагнозе; цели лечения, продолжительности лечения, графике приема препаратов, взаимодействии лекарств и продуктов питания, побочных эффектах, включая часто встречающиеся и редкие побочные эффекты, возможности влияния перорального препарата на половую жизнь и фертильность, а также информацию о стратегиях самоконтроля; о том, когда следует обращаться за плановой или внеплановой неотложной помощью; о безопасном обращении и утилизации лекарств; о планах последующего наблюдения [13].

Таким образом, процесс обучения применению пероральных форм препаратов охватывает разные аспекты безопасности, одним из которых являются рекомендации о режиме приема препарата. Рекомендации о режиме приема препарата включают как основные данные, изложенные в инструкции по применению препарата, так и индивидуальные рекомендации. К основным рекомендациям относятся, например, информирование о времени приема препарата, данные о потенциальном изменении биодоступности в зависимости от различных факторов, в частности, приема пищи. Индивидуальные рекомендации должны основываться на информации о сопутствующих заболеваниях пациента, назначенных препаратах, которые пациент принимает в связи с коморбидностью и злокачественным новообразованием (ЗНО), а также уровне комплаентности, приверженности и показателе непрерывности лечения.

Информирование о взаимодействии пищевых продуктов и лекарственных средств

Для предотвращения нежелательного взаимодействия между пищей и лекарствами, пациентам следует рекомендовать строго соблюдать время приема препаратов, кратность применения, а также информировать о необходимости соблюдения интервалов между приемом пищи и лекарствами.

Учитывая, что большинство пероральных противоопухолевых препаратов, в частности таргетные ПОЛП, являются липофильными, для них характерен высокий уровень взаимодействия с пищевыми продуктами и уровнем pH [15]. Поэтому совместный прием препаратов, которые рекомендуется принимать натощак, с пищей или непосредственно после нее, может как снизить их всасывание (афатиниб, дабрафениб),

так и повысить (абиратерон, нилотиниб). Вместе с тем важен учет пищевых привычек пациента и состав принимаемой пищи, т. к. они могут влиять на биодоступность препарата, следовательно, и на эффективность. Классический пример — биодоступность лапатиниба (1500 мг) с высококалорийной пищей увеличивается в среднем на 325 % (в 4,25 раза), по сравнению с приемом натощак [10, 16].

Кроме того, на эффективность лекарственного вещества может влиять и одновременное употребление различных напитков (например, цитрусовые соки, в частности грейпфрутовый, красное вино, соевое молоко). Такое взаимодействие приводит к экспрессии кишечных ферментов (например, CYP3A, CYP1A, CYP1B), что способствует повышению концентрации активного вещества в системном кровотоке, увеличивает частоту и интенсивность побочных реакций. В связи с вышесказанным стоит обратить внимание пациента на то, что все лекарственные препараты следует запивать исключительно водой [17, 18].

Информирование о потенциальных лекарственных взаимодействиях

Пациенты со злокачественными новообразованиями регулярно принимают в среднем около пяти различных препаратов, помимо противоопухолевых средств. Сопутствующие препараты могут ингибировать или индуцировать метаболизм пероральных противоопухолевых препаратов. Таким образом, формируется межлекарственное взаимодействие — эффект, при котором одно лекарственное средство усиливает или ослабляет эффект другого (т. е. фармакодинамическое взаимодействие) или влияет на абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение другого лекарственного средства (т. е. фармакокинетическое взаимодействие) [19].

Большинство межлекарственных и иных взаимодействий связаны с тем, что около 70 % пероральных ПОЛП метаболизируются преимущественно через фермент цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Основные ингибиторы и индукторы цитохрома P450 перечислены в табл. 1 [18].

Стоит особо отметить, что межлекарственные взаимодействия встречаются с относительно высокой частотой и могут быть связаны с применением препаратов, которые общепринято назначаются пациентам с ЗНО, например, ингибиторами протонной помпы (омепразол, пантопразол и др). Так, в многоцентровом перекрестном исследовании серьезные межлекарственные взаимодействия были выявлены в 87,5 % всех случаев применения пероральных ПОЛП. При этом наиболее часто серьезные межлекарственные

Таблица 1. Основные ингибиторы и индукторы цитохрома P450 [18]
Table 1. Major cytochrome P450 inhibitors and inducers [18]

Ингибиторы фермента	Индукторы фермента
Кларитромицин, эритромицин, рокситромицин	Карбамазепин, окскарбазепин
Итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол, позаконазол, изавуконазол	Фенитоин
Амидарон, дилтиазем, верапамил	Рифампицин, рифабутин
Антиретровирусные препараты класса ингибиторов протеазы	Зверобой
Вальпроевая кислота	Фенобарбитал, примидон
Апрепитант, фосапрепитант	Дексаметазон
Омепразол, эзомепразол	Энзалутамид, дабрафениб, вемурафениб
Ципрофлоксацин	Табак
Флуоксетин, пароксетин	-
Циклофосфамид, ифосфамид	
Иделалисиб, иматиниб, ибрутиниб	
Дазатиниб, мидостаурин	
Рибоциклиб, палбоциклиб	
Грейпфрутовый сок	

взаимодействия были ассоциированы именно с ингибиторами протонной помпы (47 %). Также наиболее часто взаимодействия были связаны с применением дексаметазона (39 %) и фторхинолонов (10 %). В данном исследовании количество препаратов на одного пациента составило семь наименований [20].

Актуальные данные также были получены в исследовании взаимодействия между пероральными ПОЛП и лекарственными растениями, а также препаратами на их основе. Большинство пациентов (81 %) принимали полимедикаментозную терапию, и 55 % использовали растительные препараты. У 263 (89,4 %) пациентов было выявлено межлекарственное взаимодействие, у 68 (23,1 %) — взаимодействие с растительными препаратами, у 64 (21,7 %) — оба варианта взаимодействий. Авторы не только отслеживали потенциальные межлекарственные взаимодействия, но и сравнивали данные реальной клинической практики с базами данных (Thériaque, Drugs.com, Hédrine, and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) database). Авторы обнаружили несоответствия между информацией о межлекарственных и иных взаимодействиях с базами данных, что подчеркивает важность обязательного обращения именно к инструкции по применению лекарственного препарата [21].

Необходимо отметить, что в исследовании B.G. Rogala и соавт. также не было обнаружено ни одной базы данных о взаимодействии лекарственных средств со 100 % положительной прогностической чувствительностью или специфичностью для оценки взаимодействия лекар-

ственных средств с пероральными противоопухолевыми препаратами. Таким образом, данная информация в корректном и точном виде может быть получена только из инструкции по применению каждого из препаратов с потенциальным межлекарственным взаимодействием [22].

Интересным подходом является исследование как негативных, так и положительных аспектов возможных межлекарственных взаимодействий, а также влияния пищевых продуктов на биодоступность пероральных препаратов. Например, выделяют логистические, экономические, фармакодинамические и фармакокинетические возможные преимущества [23]. Такой подход вероятно открывает новый потенциал для совершенствования лечения пациентов с ЗНО, но на практике требует тщательного контроля и дополнительных исследований [23–25].

В то же время обратная стратегия депрескрайбинга позволяет снизить вероятность возможных межлекарственных взаимодействий. Поэтому онкологам необходимо критически подходить к вопросу назначения дополнительных препаратов у онкологических, в особенности коморбидных, пациентов и использовать в работе инструменты оценки целесообразности назначения и применения препарата [26], специализированные калькуляторы (Medication Appropriateness Index, MAI) и рекомендации [27].

Информирование о возможных побочных эффектах, их профилактике и лечению

В сравнении с персонифицированной терапией, персонализированная терапия, а в большинстве случаев, это пероральные таргетные препараты, обладают меньшей токсичностью и лучшей переносимостью [28]. Несмотря на это, спектр их побочных эффектов также может быть связан именно с селективным, таргетным воздействием на мишени, находящихся в нормальных клетках и тканях [10].

Согласно литературным данным, частота возникновения нежелательных реакций при применении противоопухолевых пероральных препаратов может значительно варьировать. Так, в ретроспективном исследовании R. Du и соавт. с включением 645 пациентов, получавших таргетную терапию по поводу различных ЗНО у 61,0 % (n = 296) наблюдалось развитие нежелательных реакций [29]. В ретроспективном исследовании K. Kawasumi и соавт. у 1 832 пациентов, 1 140 (62,2 %) из которых получали химиотерапевтические препараты и 692 (37,8 %) таргетную терапию, серьезные нежелательные реакции были выявлены в 2,8 % случаев, из которых 32 случая были связаны с применением химиопрепаратов, а 20 — таргетных препаратов

[30]. С другой стороны, такой побочный эффект терапии, как астения, не связан с механизмом действия препарата, и характерен примерно для 80 % пероральных форм ПОЛП, что характеризует его как самый часто встречающийся побочный эффект [10].

Следует также учитывать, что возникновение побочных эффектов (в зависимости от препарата, типа и тяжести клинической картины) может потребовать прерывания лечения до исчезновения симптомов и/или, возможно, снижения дозы. Прекращение лечения может быть необходимо, при возникновении побочных эффектов тяжелой степени тяжести или их повторном возникновении, несмотря на снижение дозы [10]. В обзоре R. Lasala и соавт. проанализировано 74 исследования (pivotal trials IIb фазы), по оценке эффективности и безопасности пероральных таргетных препаратов для лечения солидных опухолей, одобренных Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, ЕМА) по состоянию на 31 июля 2018 г. Снижение дозы потребовалось у 4 475 из 13 856 пациентов (32 %), приостановка терапии понадобилась у 4730 из 10814 пациентов (44%) [31].

Обсуждение аспектов хранения и обращения с препаратом

Важным фактором безопасности применения пероральных форм ПОЛП являются аспекты хранения и обращения с препаратом. Несмотря на наличие рекомендаций и исследований по данной теме, перечни рекомендаций либо не включают все аспекты безопасного применения, либо не структурированы, либо не специализированы для изучения пациентом и лицами, осуществляющими уход или непосредственно проведение амбулаторной терапии, что в последующем отражается в практике применения перорального препарата. С другой стороны, данному ключевому аспекту уделяется недостаточно внимания со стороны медицинского персонала.

Так, по данным А.А. Algethami в исследуемой когорте пациентов (n = 201) 34 % сообщили, что не были проинформированы относительно аспектов безопасного применения пероральных ПОЛП. 39 % сообщили, что получили информацию об аспектах безопасного применения от врача, 25 % — от фармацевта, а 2 % — из иных источников. Кроме того, 88 % исследуемых никогда не надевали перчатки во время применения противоопухолевого препарата, только 24 % всегда соблюдали гигиеническую обработку рук (42,8 % никогда не обрабатывали руки при применении пероральных ПОЛП). Также 4 % пациентов делили и измельчали таблетки или открывали капсулы препаратов [34].

В работе М.М. Hassan и соавт., включившей данные о 257 пациентах, продемонстрированы сходные данные. Так, большинство пациентов (52 %; 133/257) не обрабатывали руки при применении пероральных ПОЛП. Более половины исследуемых также использовали ненадлежащие процедуры обращения с пероральными препаратами [35].

В обзоре С. Huff изучены методы безопасного обращения с пероральными ПОЛП в амбулаторных условиях. Автор отмечает по результатам обзора публикаций, что обеспечению информацией по безопасному применению пероральных ПОЛП уделяется минимальное внимание. Несмотря на подробное указание многих аспектов безопасности непосредственно в инструкции по применению к используемому препарату, пациентам недостаточно данной информации. Требуется более структурированная и тезисная форма инструкции, в которой пациент мог бы доступно узнать о ключевых моментах безопасного лечения в амбулаторных условиях [36].

Рекомендации при применении пероральных противоопухолевых препаратов

Существует несколько специализированных рекомендаций и руководств для пациентов, получающих терапию пероральными противоопухолевыми препаратами, а также для медицинских работников, обучающих пациентов и мониторирующих процесс лечения. Однако в научных публикациях на русском языке информации на эту тему крайне мало. В табл. 2 приведен список ключевых рекомендаций, руководств и исследований по безопасному и рациональному применению пероральной противоопухолевой терапии как для пациентов, так и для медицинских работников.

Также отдельными учреждениями разработаны обучающие материалы для пациентов, принимающих пероральную терапию, например: рекомендации Dana-Farber Cancer Institute [45], Memorial Sloan Kettering Cancer Center [46], MD Anderson Cancer Center [47]. Однако данные рекомендации не являются стандартизованными, и информация в них может противоречить иным рекомендациям.

Проанализировав представленные рекомендации авторам представляется наиболее целесообразным использовать в практической деятельности структурированные рекомендации MASCC Oral Agent Teaching Tool (МОАТТ) и адаптированные для самостоятельного применения пациентом рекомендации «Oral Chemotherapy Education» общества NCODA (табл. 2).

Авторами статьи осуществлен перевод и адаптация рекомендаций МОАТТ. Для перевода

Таблица 2. Ключевые руководства, рекомендации и исследования по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов

Table 2. Key guidelines, recommendations and studies on the safe use of oral anticancer drugs

Название рекомендаций	Разработчик	На кого ориентированы рекомендации	Год выпуска / актуальная версия	Ссылка
MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT)	Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)	Для медицинских работников и пациентов	2021 MOATT V1.2	[37]
Oral Chemotherapy Education, OCE	The National Community Oncology Dispensing Association (NCODA)	Для медицинских работников и пациентов	2023	[38]
ASCO answers. Oral Chemotherapy	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Для пациентов	2021	[39]
ORAL CHEMOTHERAPY—WHAT YOUR PATIENTS NEED TO KNOW	The Association of Community Cancer Centers (ACCC)	Для медицинских работников	2014	[40]
Oral Anticancer Medication Toolkit	Oncology Nursing Society (ONS)	Для медицинских работников и пациентов	2022	[41]
2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology	American Society of Clinical Oncology (ASCO), Oncology Nursing Society (ONS)	Для медицинских работников	2016	[14]
2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard	Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA)	Для медицинских работников	2018	[13]
ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Chemotherapy and Biotherapy	American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	Для медицинских работников	2015	[42]
NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Для медицинских работников	2008	[43]
Recommendations for the safe use and handling of oral anticancer drugs in community pharmacy: A pan-Canadian consensus guideline	A pan-Canadian consensus guideline	Для медицинских и фармацевтических работников	2018	[44]

и адаптации использовался метод прямого перевода двумя переводчиками независимо друг от друга с последующим обратным переводом на язык оригинала. Установление лингвистической корректности и соответствия содержанию проводилось по международным стандартам, согласно политике перевода MASCC.

Итоговый перевод после экспертной оценки и согласования был одобрен Обществом специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. Русскоязычная версия перевода также одобрена и поддержана руководством сообщества Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии MASCC и доступна на официальном сайте ассоциации [48]. В настоящее время продолжается работа в части дальнейшей практической апробации русскоязычной версии рекомендаций MOATT.

Заключение

В русскоязычном сегменте научных исследований имеется ограниченное количество фрагментарных данных по безопасному применению пероральных препаратов онкологическими па-

циентами. При этом в международном научном сообществе активно исследуют данный вопрос, создавая специализированные рекомендации не только для медицинского персонала, но и для пациентов. Такой подход является единственно правильным, позволяя соблюдать ключевые аспекты безопасности как при применении, так и назначении препаратов. Для эффективной медикаментозной терапии пациентов важно, чтобы врачи учитывали доступные надежные доказательства и исследования, не пренебрегая ими. Приведенные в статье рекомендации позволяют оптимизировать обучение пациента и повысить уровень квалификации медицинских работников для безопасного применения пероральных противоопухолевых препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

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

Authors' contributions

All the authors contributed equally to preparing the article for the publication.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Komatsu H., Yagasaki K., Yamaguchi T. Effects of a nurse-led medication self-management programme in cancer patients: protocol for a mixed-method randomised controlled trial. *BMC Nurs.* 2016; 15: 9.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12912-016-0130-1>.
- Peng Q., Wu W. Development and validation of oral chemotherapy self-management scale. *BMC Cancer.* 2020; 20: 890.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07404-0>.
- Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm.* 2007; 64: S4-7.-DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp070035>.
- Cuba L., Schlichtig K., Dürr P., et al. Optimizing medication safety with oral antitumor therapy: a methodological approach for the real-world implementation of the AMBORA competence and consultation center. *Healthc (Basel, Switzerland).* 2023; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11111640>.
- Deluche E., Darbas T., Bourcier K., et al. Prospective evaluation of an anti-cancer drugs management programme in a dedicated oral therapy center (DICTO programme). *Med Oncol.* 2020; 37: 69.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01393-7>.
- Santaballa A., De Castro J., Maurel J., et al. Optimization of oral chemotherapy in outpatient clinics in Spain: results from a survey of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2019; 21: 534-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1951-z>.
- Gervès-Pinquier C., Dumas-Yatim F., Lalloué B., et al. Impacts of a navigation program based on health information technology for patients receiving oral anticancer therapy: the CAPRI randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2017; 17: 133.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2066-x>.
- Mir O., Ferrua M., Fourcade A., et al. Digital remote monitoring plus usual care versus usual care in patients treated with oral anticancer agents: the randomized phase 3 CAPRI trial. *Nat Med.* 2022.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01788-1>.
- Sivakumaran K., Ginex P.K., Waseem H., et al. Domains of structured oral anticancer medication programs: a scoping review. *Oncol Nurs Forum.* 2022; 49: 296-306.-DOI: <https://doi.org/10.1188/22.ONF.296-306>.
- Schlichtig K., Dürr P., Dörje F., et al. New oral anti-cancer drugs and medication safety. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116: 775-82.-DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0775>.
- Oakley C., Lennan E., Roe H., et al. Safe practice and nursing care of patients receiving oral anti-cancer medicines: a position statement from UKONS. *Ecancermedicalscience.* 2010; 4: 177.-DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2010.177>.
- Belcher S.M., Mackler E., Muluneh B., et al. ONS Guidelines™ to support patient adherence to oral anticancer medications. *Oncol Nurs Forum.* 2022; 49: 279-95.-DOI: <https://doi.org/10.1188/22.ONF.279-295>.
- Mackler E., Segal E.M., Muluneh B., et al. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association best practices for the management of oral oncolytic therapy: pharmacy practice standard. *J Oncol Pract.* 2019; 15: e346-55.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00581>.
- Neuss M.N., Gilmore T.R., Belderson K.M., et al. 2016 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards, including standards for pediatric oncology. *J Oncol Pract.* 2016; 12: 1262-71.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017905>.
- Willemsen A.E., Lubberman F.J.E., Tol J., et al. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today.* 2016; 21: 962-76.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.03.002>.
- Koch K.M., Reddy N.J., Cohen R.B., et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009; 27: 1191-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3285>.
- Koziolek M., Alcaro S., Augustijns P., et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 134: 31-59.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>.
- Gampenrieder Satory J. Pharmacokinetic drug interactions of oral anticancer drugs. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 2022; 15: 298-302.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12254-022-00849-y>.
- McQuade B.M., Campbell A. Drug prescribing: drug-drug interactions. *FP Essent.* 2021; 508: 25-32.
- Wang H., Shi H., Wang Y., et al. Potentially hazardous drug-drug interactions associated with oral antineoplastic agents prescribed in Chinese tertiary care teaching hospital settings: a multicenter cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 808848.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.808848>.
- Prely H., Herledan C., Caffin A.G., et al. Real-life drug-drug and herb-drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022; 148: 707-18.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03645-z>.
- Rogala B.G., Charpentier M.M., Nguyen M.K., et al. Oral anticancer therapy: management of drug interactions. *J Oncol Pract.* 2019; 15: 81-90.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00483>.
- Eisenmann E.D., Talebi Z., Sparreboom A., Baker S.D. Boosting the oral bioavailability of anticancer drugs through intentional drug-drug interactions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022; 130 Suppl: 23-35.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13623>.
- Shaherose S., Katta Charu G., Santa A., et al. 159MO Low-dose abiraterone with fatty food versus standard dose abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33: S1496.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.196>.
- Westra N., Touw D., Lub-de Hooge M., et al. Pharmacokinetic boosting of kinase inhibitors. *Pharmaceutics.* 2023; 15.-DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041149>.
- American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023; 71: 2052-81.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.

27. Farrell B., Conklin J., Dolovich L., et al. Deprescribing guidelines: An international symposium on development, implementation, research and health professional education. *Res Social Adm Pharm.* 2019; 15: 780-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.08.010>.
28. Schwaederle M., Zhao M., Lee J.J., et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015; 33: 3817-25.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5997>.
29. Du R., Wang X., Ma L., et al. Adverse reactions of targeted therapy in cancer patients: a retrospective study of hospital medical data in China. *BMC Cancer.* 2021; 21: 206.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07946-x>.
30. Kawasumi K., Kujirai A., Matsui R., et al. Survey of serious adverse events and safety evaluation of oral anticancer drug treatment in Japan: A retrospective study. *Mol Clin Oncol.* 2021; 14: 12.-DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2174>.
31. Lasala R., Santoleri F., Romagnoli A., et al. Dosage adjustments in pivotal clinical trials with oral targeted therapies in solid tumors conducted in Europe. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75: 697-706.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02621-w>.
32. Ackland S.P., Michael M., de Souza P., et al. Science and art of anticancer drug dosing: nine steps to personalised therapy. *Intern Med J.* 2020; 50: 992-6.-DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.14948>.
33. Fourie Zirkelbach J., Shah M., Vallejo J., et al. Improving dose-optimization processes used in oncology drug development to minimize toxicity and maximize benefit to patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022; 40: 3489-500.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00371>.
34. Algethami A.A., Alshamrani M.A., AlHarbi A.M., et al. Evaluation of handling, storage, and disposal practices of oral anticancer medications among cancer patients and their caregivers at home setting in the Princess Noorah Oncology Center. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 27: 20-5.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1078155220908937>.
35. Hassan M.M., Al-Marzooq D., Al-Habsi H., et al. Patients' knowledge and awareness of safe handling of oral anticancer agents at Sultan Qaboos University Hospital in Oman. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2023; 29: 112-8.-DOI: <https://doi.org/10.1177/10781552211056238>.
36. Huff C. Oral Chemotherapy: A home safety educational framework for healthcare providers, patients, and caregivers. *Clin J Oncol Nurs.* 2020; 24: 22-30.-DOI: <https://doi.org/10.1188/20.CJON.22-30>.
37. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT). English. 2021.-URL: <https://mascc.org/resources/assessment-tools/mascc-oral-agent-teaching-tool-moatt/>.
38. The National Community Oncology Dispensing Association (NCODA). Oral Chemotherapy Education, OCE. 2023.-URL: https://www.oralchemoedsheets.com/sheets/Safe-Handling-Of-Oral-Chemo_Supplemental_Patient_Education.pdf.
39. American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO answers. Oral Chemotherapy. 2021.-URL: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_oral_chemotherapy.pdf.
40. The Association of Community Cancer Centers (ACCC). Oral chemotherapy– what your patients need to know. 2014.-URL: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/oncology-issues/articles/2003-2016/2014/nd14/nd14-oral-chemotherapy-what-your-patients-need-to-know.pdf?sfvrsn=ce01f7e1_7.
41. Oncology Nursing Society (ONS). Oral Anticancer Medication Toolkit. 2022.-URL: <https://www.ons.org/sites/default/files/2023-05/23%20OAM%20toolkit.pdf>.
42. Goldspiel B., Hoffman J.M., Griffith N.L., et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm.* 2015; 72: e6-35.-DOI: <https://doi.org/10.2146/sp150001>.
43. Weingart S.N., Brown E., Bach P.B., et al. NCCN task force report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6 Suppl 3: S1-14.
44. Vu K., Emberley P., Brown E., et al. Recommendations for the safe use and handling of oral anticancer drugs in community pharmacy: A pan-Canadian consensus guideline. *Can Pharm J (Ott).* 2018; 151: 240-53.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1715163518767942>.
45. Oral Chemotherapy Fact Sheet. Dana-Farber Cancer Institute. 2022; 3.-URL: <https://www.dana-farber.org/uploadedFiles/oral-chemotherapy-safety-sheet.pdf>.
46. How to Safely Handle Oral Chemotherapy. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024.-URL: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/how-safely-handle-oral-chemotherapy>.
47. Chemotherapy at home: 9 things to know. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2021.-URL: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/chemotherapy-at-home--9-things-to-know.h00-159464790.html>.
48. Рекомендации MASCC для пациентов, получающих пероральные противоопухолевые препараты. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). 2023.-URL: https://mascc.org/wp-content/uploads/2023/09/moatt_russian_v1.2_Rev2.pdf. [MASCC Teaching Tool for Patients Receiving Oral Agents for Cancer. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). 2023.-URL: https://mascc.org/wp-content/uploads/2023/09/moatt_russian_v1.2_Rev2.pdf. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 13.02.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Юлия Андреевна Агафонова / Julia A. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>.

Антон Владимирович Снеговой / Anton V. Snegovoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>.

Виталий Владимирович Омеляновский / Vitaly V. Omelyanovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.

Татьяна Сергеевна Вахрушева / Tatiana S. Vakhrusheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2275-6137>.

Ольга Петровна Гребенникова / Olga P. Grebennikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>.

Владимир Юрьевич Сельчук / Vladimir Yu. Selchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>.





© Е.В. Тюрина¹, Т.Т. Валиев¹, Э.В. Кумирова^{1,2}, О.М. Романцова¹,
С.Р. Варфоломеева¹

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

© Elizaveta V. Tyurina¹, Timur T. Valiev¹, Ella V. Kumirova^{1,2}, Olga M. Romantsova¹,
Svetlana R. Varfolomeeva¹

Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors of Central Nervous System in Children. Literature Review

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) — высокоагрессивные злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно диагностируемые у детей раннего возраста. Несмотря на комплексные подходы в терапии, включающие хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое лечение, применение таргетных препаратов и иммунотерапии, результаты остаются крайне неблагоприятными. Современные эпидемиологические и молекулярно-биологические исследования, направленные на изучение этиологии возникновения опухолей, молекулярных характеристик злокачественных новообразований, определение возможности применения таргетных препаратов, позволят продвинуться в понимании структуры процесса и улучшить выживаемость пациентов.

Ключевые слова: атипичная тератоид-рабдоидная опухоль; опухоли центральной нервной системы; дети раннего возраста; лечение

Для цитирования: Тюрина Е.В., Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Романцова О.М., Варфоломеева С.Р. Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 622-632.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632

Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT) are highly aggressive malignant tumors of the central nervous system (CNS), predominantly diagnosed in young children. Despite complex treatment approaches including surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy, outcomes remain extremely unfavorable. Modern epidemiological and molecular biological research aims to study the etiology of tumors, the molecular characteristics of malignant neoplasms, and to determine the possibility of using targeted drugs, which will help to increase the understanding of the structure of the process and give a chance of improving the survival of patients with ATRT.

Keywords: atypical teratoid/rhabdoid tumors; tumors of the central nervous system; young children; treatment

For Citation: Elizaveta V. Tyurina, Timur T. Valiev, Ella V. Kumirova, Olga M. Romantsova, Svetlana R. Varfolomeeva. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system in children. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 622-632. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632

✉ Контакты: Валиев Тимур Теймуразович, timurvaliev@mail.ru,
Тюрина Елизавета Владимировна, liiilerman@gmail.com

Введение

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) относятся к гетерогенной группе высокоагрессивных злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно встречаются у детей в возрасте до 3-х лет. По данным мировой литературы, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьирует от 15 % до 50 %. К неблагоприятным факторам прогноза относятся:

возраст пациента (младше 2 лет), нерадикальная резекция, метастатическое поражение, герминальные мутации генов *SMARCB1/SMARCA4* [1–3].

Согласно профилю метилирования ДНК, выделяют 3 молекулярные подгруппы АТРО: SHH, TYR/Group 2A, MYC/Group 2B, принадлежность к которым также влияет на прогноз заболевания. Согласно данным мировой литературы, подгруппа TYR характеризуется более благоприятным исходом [4–6].

В связи с неблагоприятным прогнозом заболевания в настоящее время ведутся исследования по определению места высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками в лечении АТРО и дополнительных (таргетных и иммунных) опций, направленных на повышение показателей выживаемости больных.

Эпидемиология и классификация

В структуре опухолей ЦНС среди детского населения (0–19 лет) эмбриональные опухоли составляют порядка 15 %. Показатель первичной заболеваемости на 1 миллион детского населения составляет 7,9 [7, 8].

Согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (в пересмотре от 2016 г.) выделены следующие нозологические варианты эмбриональных опухолей: медуллобластома, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли ЦНС с рабдоидными свойствами, эмбриональная опухоль с многослойными розетками с альтерацией C19MC, медуллоэпителиома, эмбриональные опухоли NOS [9, 10].

В 5 пересмотре классификации ВОЗ от 2021 г. эмбриональные опухоли ЦНС были разделены на 2 группы: медуллобластома и другие эмбриональные опухоли. АТРО стали относить к категории «другие эмбриональные опухоли» с выделением 3 молекулярных подгрупп: АТРО-TYR, АТРО-SHN (SNN-1A, SNN-1B, SHN-2), АТРО- MYC (табл. 1) [11, 12].

АТРО составляют 1–2 % в структуре опухолей ЦНС среди детского населения, однако у детей в возрасте до 3-х лет частота диагностики АТРО достигает 20 %. Средний возраст манифестации заболевания 16–18 мес. [1].

Клиническая картина и морфологические характеристики опухоли

АТРО может локализоваться в различных отделах ЦНС, но преимущественно в мозжечке, IV желудочке и больших полушариях головного мозга. Согласно данным Европейского регистра рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB), в 49 % поражается мозжечок или IV желудочек, 34 % — гемисферы большого мозга, 4 % — мезенцефальная и пинеальная области, 1,7 % — спинной мозг [2]. Макроскопически АТРО представлены крупными гетерогенными массами с некрозами, кровоизлияниями и перитуморальным отеком.

Гистологическое строение АТРО включает сочетание компонентов глиальной, мезенхимальной и нейрональной линий дифференцировки клеток. Опухоль представлена плохо дифференцированными клетками с эозинофильной цитоплазмой, центрально расположенным ядром и наличием выраженных ядрышек, морфологически напоминающими рабдомиобласты.

В структуре АТРО выделяют 3 молекулярные подгруппы: SHN, TYR, MYC, но ряд авторов определяет 4-ю подгруппу — SMARCA4 [13].

Таблица 1. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС (в пересмотре от 2016 и 2021 гг.) [11, 12]
Table 1. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (CNS) (publications from 2016 and 2021) [11, 12]

Классификация ВОЗ 2016 г.	Классификация ВОЗ 2021 г.
<p>Медуллобластома, генетическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медуллобластома, с активацией сигнального пути WNT • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, с мутацией гена TP53 • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, TP53 дикий тип • Медуллобластома, не - WNT/ не - SHN • Медуллобластома, Группа 3 • Медуллобластома, Группа 4 	<p>Медуллобластома, генетическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медуллобластома, с активацией сигнального пути WNT • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, с мутацией гена TP53 • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, TP53 дикий тип • Медуллобластома, не - WNT/не – SHN
<p>Медуллобластома, гистологическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • классический вариант; • десмопластический/нодулярный вариант; • медуллобластома с выраженной нодулярностью; • крупноклеточный/анапластический вариант • Медуллобластома, NOS 	<p>Медуллобластома, гистологическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Классическая медуллобластома • Десмопластическая/нодулярная медуллобластома • Медуллобластома с выраженной нодулярностью • Крупноклеточная/анапластическая медуллобластома • Медуллобластома, NOS
<ul style="list-style-type: none"> • Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль • Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными свойствами • Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с альтерацией C19MC • Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, NOS • Медуллоэпителиома • Нейробластома ЦНС • Ганглионейробластома ЦНС • Эмбриональная опухоль ЦНС, NOS 	<p>Другие эмбриональные опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль - АТРО-TYR - АТРО-SHN (SHN-1A, SHN-1B, SHN-2) - АТРО-MYC • Крибриформная нейроэпителиальная опухоль • Эмбриональная опухоль с многослойными розетками • ЦНС нейробластома, с активацией гена FOXR2 • Нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности с внутренней тандемной дупликацией гена BCOR

В зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе можно выделить преобладание того или иного клеточного компонента. Так, для подгруппы АТРО-SHH характерно преобладание клеток нейрональной природы, для АТРО-TYR — эпителиального компонента, для АТРО-MYC — мезенхимального или рабдоидного компонента. Нейроэпителиальный компонент представлен мелкими округлыми клетками с выраженным ядром. Клеточные элементы формируют пласты или розетки Homer-Wright. Эпителиальный компонент представлен эпителиальными клетками, которые образуют гнездовые и железистые структуры. Изредка наблюдаются участки плоского эпителия, продуцирующие кератин. Мезенхимальный компонент характеризуется беспорядочными скоплениями мелких веретенообразных клеток, явно напоминающих клеточный субстрат саркомы (рис. 1) [4].

Иммуногистохимически рабдоидные клетки почти всегда экспрессируют виментин и ЕМА (epithelial membrane antigen — эпителиальный мембранный антиген), также позитивны в отношении синаптофизина и GFAP (glial fibrillary acidic protein — маркер глиальных клеток), цитокератина и SMA (smooth muscle actin — маркер гладкомышечных клеток). Одним из основных характерных признаков клеток данной опухоли является отсутствие экспрессии белка INI1 (integrase interactor 1 — интерактор интегразы 1). Данный белок является продуктом гена *SMARCB1*, и при нормальных условиях синтезируется всеми клетками организма. *INI1* считается геном-супрессором опухолевого роста. Этиология возникновения АТРО связана преимущественно с инактивацией гена *SMARCB1*, локализованного в локусе 22q11.23. Также в основе возникновения опухолей может быть

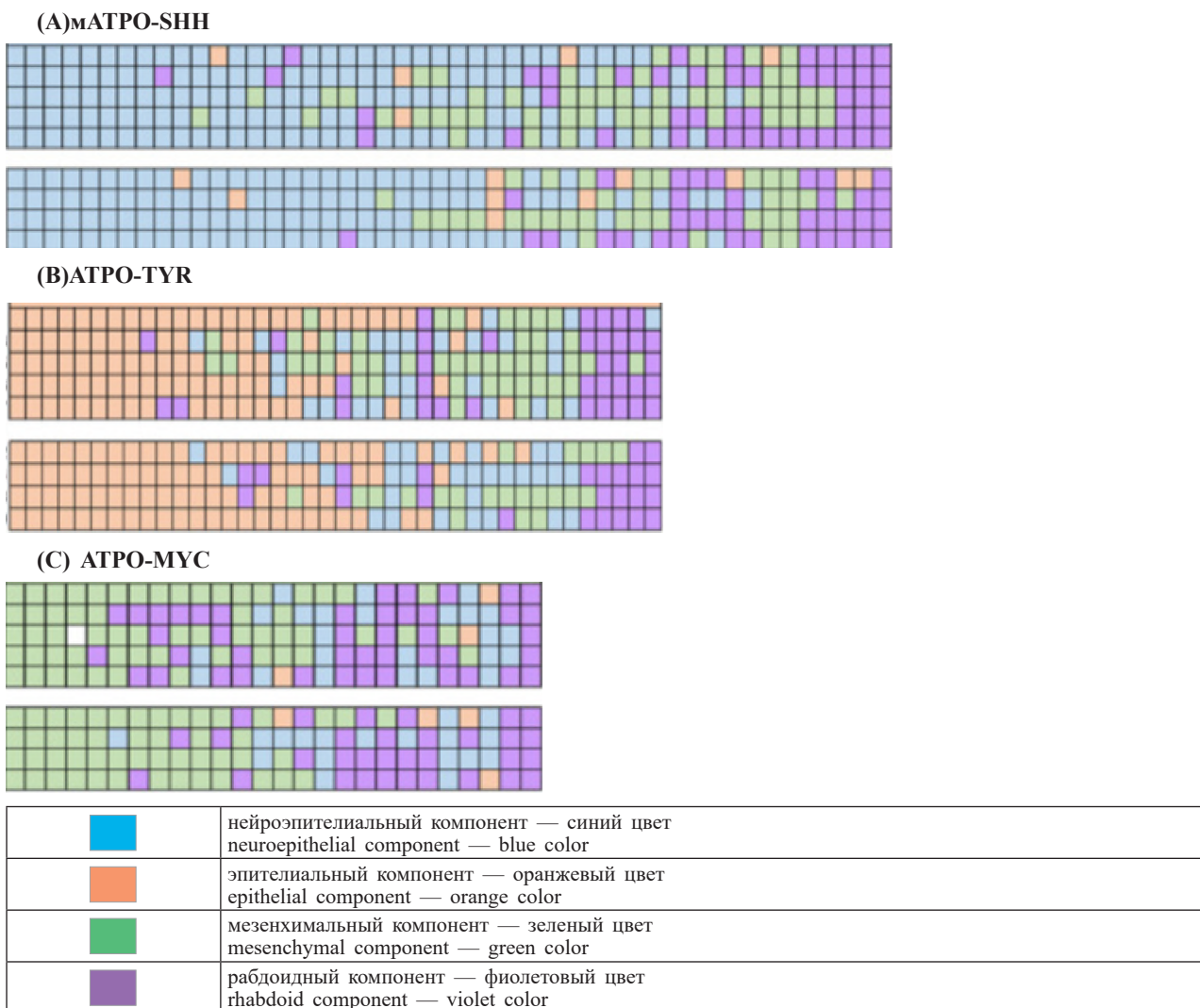


Рис. 1. Особенности гистологического строения АТРО в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе [4]
(А) — АТРО-SHH подгруппа, (В) — АТРО-TYR подгруппа, (С) — АТРО-MYC подгруппа. Данные образцы были представлены для исследования морфологических характеристик 9 независимым экспертам. В результате удалось выявить преобладание определенного гистологического компонента в каждой подгруппе

Fig. 1. Peculiarities of the histological structure of ATRT depending on the molecular subgroup [4]
(A) — ATRT-SHH, (B) — ATRT-TYR and (C) — ATRT-MYC subgroups. Nine independent pathology experts examined the samples for morphological characteristics. A predominance of a specific histological component was found in each subgroup

повреждение гена *SMARCA4* (< 5 %). Случаи возникновения новообразования могут быть как спорадическими, так и проявлением синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей (RTPS — rhabdoid tumor predisposition syndrom). Герминальные мутации гена *SMARCB1* встречаются в 35 % случаев, у детей в возрасте до одного года могут достигать 82 %. Герминальные мутации в гене *SMARCB1* свидетельствуют о наличии синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа (RTPS1), повреждение гена *SMARCA4* — о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 2-го типа (RTPS2) [3].

Клиническая картина АТРО не специфична, может быть представлена как общемозговой симптоматикой на фоне развития гипертензионно-гидроцефального синдрома, проявляющегося головными болями, тошнотой, рвотой, судорогами, потерей сознания, так и локальной симптоматикой, в зависимости от локализации основного очага (нарушение моторики, глотания, речи). Для АТРО характерны случаи синхронных злокачественных опухолей.

В 2016 г. в исследовании J. Torchia с соавт. были проанализированы первичные материалы тканей опухолей [14]. Благодаря расширению возможностей изучения экспрессии генов и определения профиля ДНК метилирования, в структуре АТРО были выделены 3 молекулярные подгруппы: АТРО-МҮС, АТРО-SHH, АТРО-ТҮР. Принадлежность к определенной подгруппе влияла, в т. ч. на характер течения заболевания, на прогноз и выбор тактики лечения. Так, подгруппа АТРО-ТҮР встречается у новорожденных и детей раннего возраста, характеризуется инфратенториальной локализацией. Определяется экспрессия BMP (bone morphogenic protein — костные морфогенетические белки). BMP являются трансмембранными димерными белками. По современным научным представлениям, BMP — это многофункциональные ростовые факторы, принадлежащие к суперсемейству В-трансформирующего фактора роста. BMP действуют на рецепторы клеточной мембраны и играют значительную роль в регулировании роста, дифференцирования и апоптоза различных типов клеток, включая остеобласты, хондробласты, нервные и эпителиальные клетки [15].

Подгруппа АТРО-SHH характерна для детей 2–3 лет, опухоль распространяется преимущественно супратенториально. Определяется повышенная экспрессия генов *GLI2*, *PTCH1*, *BOC* (гены, участвующие в сигнальном пути SHH), или *ASCL1*, *HES1*, *DTX1* (гены-регуляторы и гены сигнального пути Notch).

Согласно последним исследованиям АТРО-SHH, в свою очередь, подразделяются еще на

3 подгруппы: АТРО-SHH-1А, АТРО-SHH-1В, АТРО-SHH-2 [16].

– АТРО-SHH-1А — средний возраст манифестации 18 мес., характерна преимущественно супратенториальная локализация, отмечаются герминальные мутации гена *SMARCB1* в 20 %.

– АТРО-SHH-1В — средний возраст манифестации 107 мес., также характерна супратенториальная локализация, герминальные мутации гена *SMARCB1* не встречаются.

– АТРО-SHH-2 — средний возраст манифестации 13 мес., определяется преимущественно инфратенториальная локализация, герминальные мутации гена *SMARCB1* определяются в 63 %.

Наиболее благоприятный прогноз у пациентов с АТРО подгруппы SHH-1В. Так, средняя продолжительность жизни в данной когорте составляет 60 мес., тогда как в подгруппах SHH-1А и SHH-2 — 23 и 13 мес. соответственно.

Подгруппа АТРО-МҮС диагностируется у детей старше 3-х лет, опухоль локализуется как супратенториально, так и инфратенториально. Характерны нарушение сигнального пути МҮС и повышенная экспрессия кластера генов *Hox*. Гены семейства *Hox* представляют собой комплекс транскрипционных факторов, которые обеспечивают правильную архитектуру органов и тканей.

В литературе представлено ретроспективное исследование из Германии, под руководством М.С. Frühwald [17], в котором проанализирована когорта пациентов из регистра EU-RHAB с 2009 по 2017 гг. В исследование вошло 143 пациента (76 мальчиков и 67 девочек). На момент постановки диагноза 35 % детей (n = 50) были младше 1 года; 51 % (n = 73) — от 1 года до 3 лет; 14 % (n = 20) — старше 3 лет. Инфратенториальная локализация опухоли отмечена у 60 % (n = 86), супратенториальная — 37 % (n = 49), в 2 % случаев (n = 3) — распространение опухоли было по ходу спинного мозга. У одного пациента образование распространялось как супратенториально, так и инфратенториально. Метастатическое распространение на момент диагноза было установлено в 30 % случаев (n = 43). Пациенты получали терапию согласно протоколу EU-RHAB. На первом этапе у 49 пациентов (34 %) была выполнена тотальная резекция опухоли, у 94 (66 %) — субтотальная. 107 детей (75 %) завершили протокол, в то время как у 36 (25 %) возникли осложнения в процессе лечения или прогрессия заболевания, не позволившие завершить терапию. Среди отмеченных осложнений у 11 пациентов — веноокклюзионная болезнь (ВОБ), у 5 — нейротоксичность, 1 — пневмония, 3 — развитие второй опухоли — острого миелоидного лейкоза. Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная

выживаемость (БСВ) в течение 5 лет составили 34,7 % и 30,5 % соответственно. Средняя продолжительность наблюдения — 49,9 мес. В 64 % (n = 91) отмечался рецидив или прогрессия заболевания.

В 58 % случаев (n = 84) метилирование профиля ДНК позволило выделить 3 молекулярные подгруппы, среди которых: 47 % (n = 39) — SHH, 33 % (n = 28) — TYR, 20 % (n = 17) — MYC (табл. 2). Прогрессия или возникновение рецидива во время химиотерапии по протоколу EU-RHAB встречались примерно с одинаковой частотой во всех 3 подгруппах (АТРО-MYC — 65 %, АТРО-SHH — 67 %, АТРО-TYR — 57 %). Однако для пациентов из подгруппы TYR 5-летняя ОВ составила 48,8 %, в то время как в подгруппах MYC — 36,4 %, SHH — 19 % соответственно (рис. 2). Таким образом, ретроспективное исследование показало, что пациенты из подгруппы TYR обладали более благо-

приятным прогнозом, по сравнению с другими молекулярными подгруппами.

Подходы к лечению

В настоящее время нет единого стандарта лечения АТРО. В клинической практике используется комплексный подход, включающий хирургический этап, химиотерапию, в т. ч. высокодозную с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевую терапию.

В лечении АТРО применяются 2 основных протокола EU-RHAB (в странах Европы) [18] и АТРО-2006 (Американское сообщество детских онкологов) [19].

Ключевым этапом в терапии является инициальное проведение оперативного вмешательства с максимально возможным объемом резекции первичного очага.

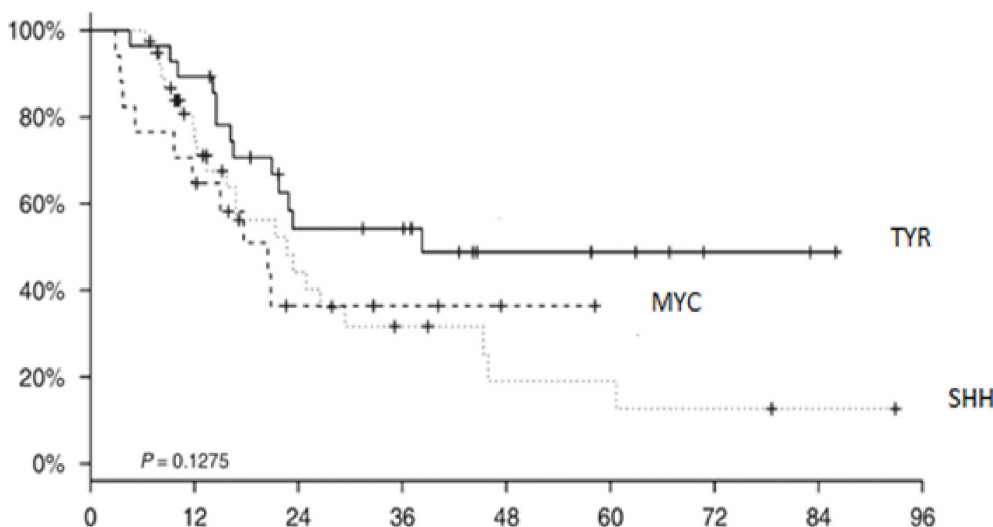


Рис. 2. 5-летняя ОВ в зависимости от молекулярной подгруппы АТРО [18].

TYR: 5-летняя ОВ = 48,8 % ± 10,2 % (n = 28); TYR: 5-year OS = 48,8 % ± 10,2 % (n = 28); MYC: 5-летняя ОВ = 36,4 % ± 12,5 % (n = 17)

Fig. 2. 5-year OS depending on molecular ATRT subgroup [18].

MYC: 5-year OS = 36.4 % ± 12.5 % (n = 17); SHH: 5-летняя ОВ = 19 % ± 8.8 % (n = 39); SHH: 5-year OS = 19 % ± 8.8 % (n = 39)

Таблица 2. Клинические характеристики молекулярных подгрупп АТРО [18]

Table 2. Clinical characteristics of molecular ATRT subgroup [18]

Критерии сравнения	SHH [n = 39]		TYR [n = 28]		MYC [n = 17]		p
		%		%		%	
Возраст на момент постановки диагноза (месяцы)	15,9 (0–72)		18,8 (1–84)		29,9 (7–136)		0,05
Средний возраст (месяцы)	16		12,5		25		
Синхронные опухоли	2/39	5	1/28	4	0/17	0	0,6
M+	10/39	26	6/28	21	5/17	29	0,8
Тотальная резекция	17/39	44	11/28	39	8/17	47	0,9
Прогрессия	26/39	67	16/28	57	11/17	65	0,7
Полный ответ	21/39	54	20/28	71	9/17	53	0,3
Выжившие	16/39	41	15/28	54	7/17	41	0,6

Согласно протоколу EU-RHAB (рис. 3), после проведения хирургического этапа пациенты получают 6 курсов химиотерапии с двухнедельными интервалами и интравентрикулярным введением метотрексата через резервуар Оммаи в дозах, соответствующих возрасту пациента (< 2 лет — 0,5 мг, 2–3 года — 1 мг, > 3 лет — 2 мг).

Этап ПХТ предполагает лечение по схемам: DOX (доксорубин 37,5 мг/м² — 2 дня, интравентрикулярное введение метотрексата 1–4 дни), ICE (ифосфамид 2 000 мг/м² — 3 дня, карбоплатин 500 мг/м² — 1 день, этопозид 100 мг/м² — 3 дня, интравентрикулярное введение метотрексата 1–4 дни), VCA (винкристин 1,5 мг/м² — 1,8 дни, дактиномицин 0,25 мг/кг — 1,2 дни, циклофосфамид 1 500 мг/м² — 1 день, интравентрикулярное введение метотрексата 1–3 дни). Возможно проведение люмбальных пункций однократно в 1 день курса с введением метотрексата, дозы рассчитаны также с учетом возраста больного (1–2 года — 8 мг, 2–3 года — 10 мг, > 3 лет — 12 мг).

Для лечения детей старше 18 мес. применяется опция лучевой терапии. При M0-статусе опухоли СОД (суммарная очаговая доза) составляет 54 Гр на ложе первичной опухоли, M1-M3-статусе у детей младше 3 лет КСО (кранио-спинальное облучение) в дозе 24 Гр + буст (дополнительное локальное лучевое воздействие) на ложе первичного очага до СОД 54,6 Гр, при M1-M3-статусе у детей старше 3 лет — КСО 35,2 Гр + буст на ложе первичного

очага 55 Гр. Максимальная доза облучения не должна превышать 59,4 Гр.

После проведения 6 курсов ПХТ с параллельной лучевой терапией, возможно рассмотреть вопрос о ВДХТ (высокодозная химиотерапия) с ауто-ТГСК в режиме карбоплатин 500 мг/м² (-6–4 дни), тиотепа 300 мг/м² (-6 – 4 дни). Решение о ВДХТ, согласно протоколу, сохраняется за лечебным центром. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли ВДХТ в лечении АТРО ввиду небольшого клинического опыта. Метод ВДХТ с ауто-ТГСК может использоваться в качестве интенсификации терапии 1-й линии в целях отсрочки проведения ЛТ у детей младшего возраста.

Общий дизайн протокола АТРО-2006 (рис. 4) после проведения операции на инициальном этапе предполагает проведение индукционной химиотерапии (суммарно 18 нед. с применением химиопрепаратов: винкристин 2 мг/м², 1–13, 16 нед., цисплатин 90 мг/м², 1, 4, 7, 10 недели, доксорубин 30 мг/м² 1, 4, 13 недели, циклофосфамид 300 мг/м² 1, 13, 16 недели, этопозид 100 мг/м² 4, 7, 10 недели, дактиномицин 0,015 мг/кг 16 неделя, интравентрикулярное введение метотрексата 15 мг/м², цитарабина 60 мг/м², преднизолона 30 мг/м² 1, 2, 4, 7, 13 недели). По результату обследования после 6 недели протокола с 7 по 12 неделю возможно параллельное проведение лучевой терапии, далее с 19 по 42 неделю проведение поддерживающей химиотерапии.

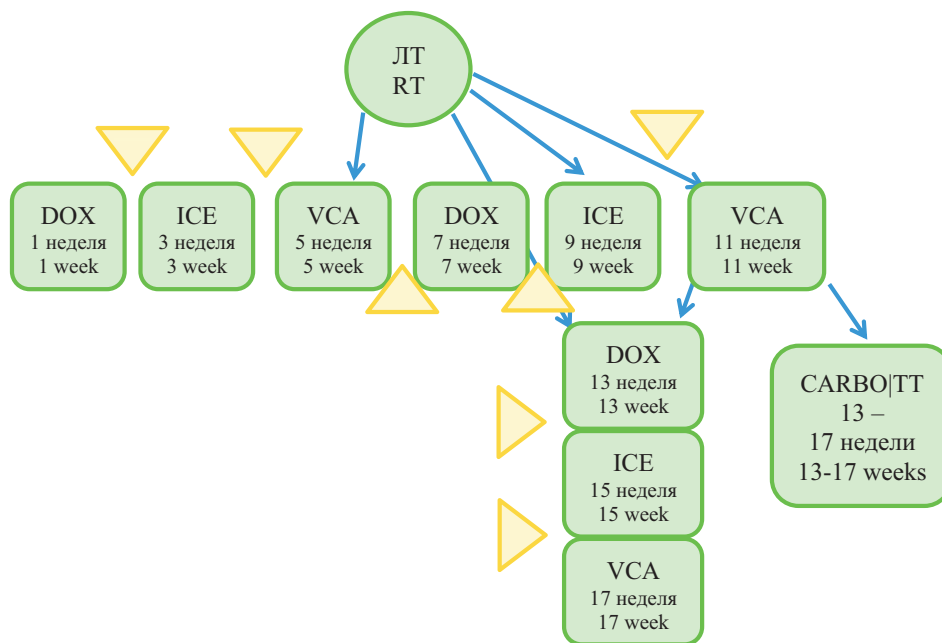


Рис. 3. Общий дизайн протокола EU-RHAB [18]

Fig. 3. Overall design of the EU-RHAB protocol [18]

Желтый треугольник — интратекальная терапия; ЛТ — лучевая терапия; RT — radiation therapy; DOX, ICE, VCA, CARBO|TT — названия схем химиотерапии (названия препаратов, дозы и дни введения приведены в тексте)
 DOX, ICE, VCA, CARBO|TT — names of chemotherapy regimens (drug names, doses and days of administration are given in the text above)

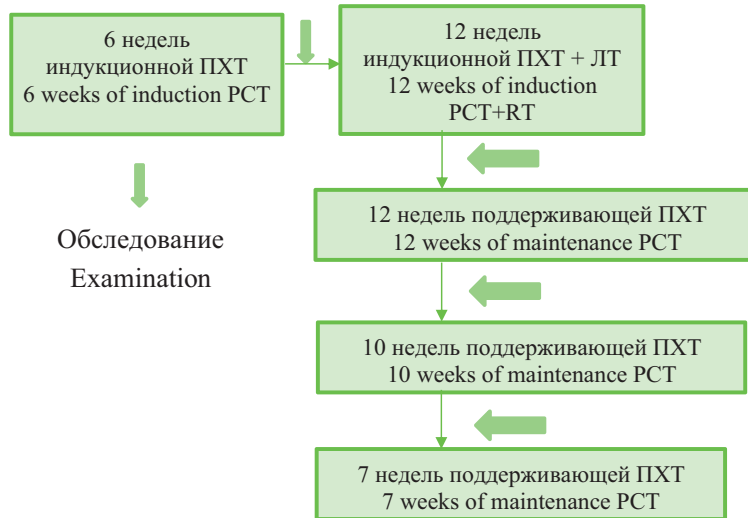


Рис. 4. Общий дизайн протокола АТРО-2006 [17]
 Fig. 4. Overall design of the АТРТ-2006 protocol [17]

ПХТ — полихимиотерапия; PCT — polychemotherapy; ЛТ — лучевая терапия; RT — radiation therapy

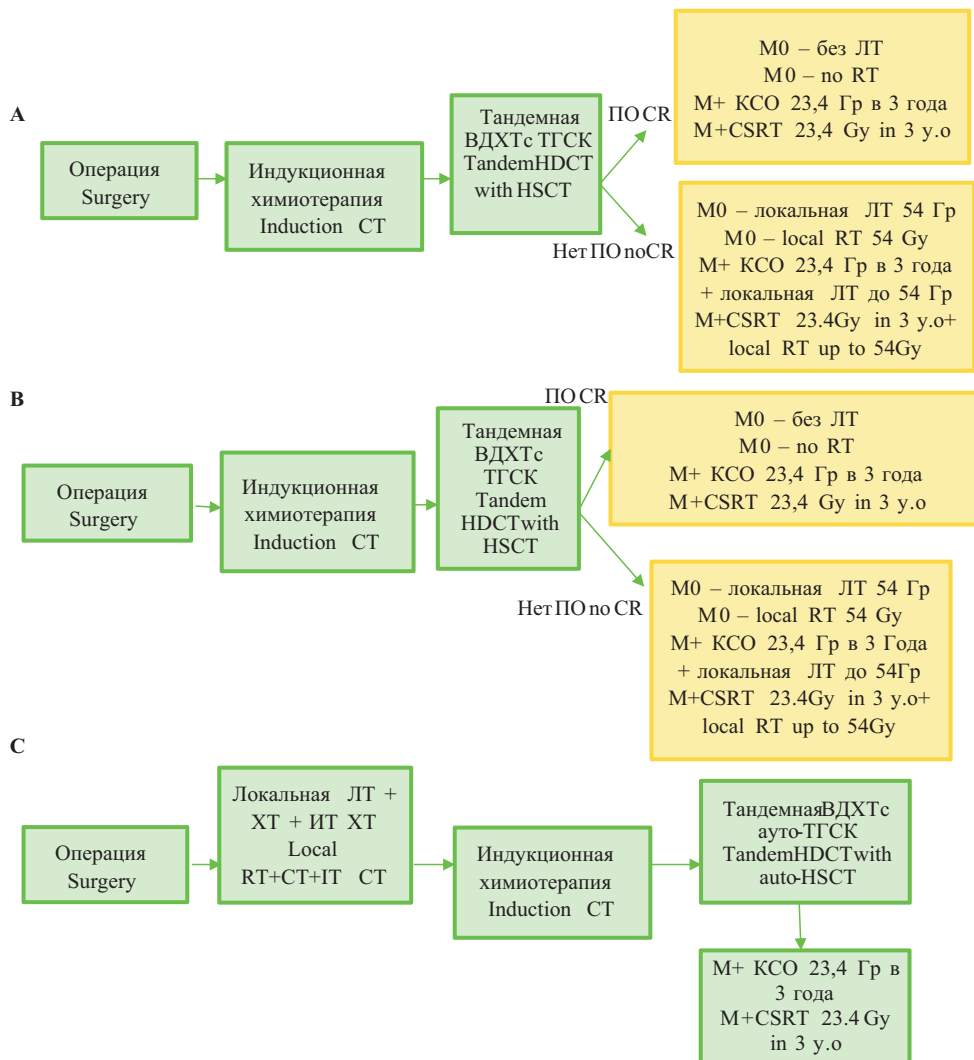


Рис. 5. Рекомендации KSPNO по лечению АТРО ЦНС в 2005–2007 гг. (А), 2008–2010 (В) и 2011 по настоящее время (С)
 Fig. 5. KSPNO recommendation in CNS ATRT treatment in 2005–2007 (A), 2008–2010 (B) and 2010 (B) and 2011 till present (C)
 ПО — полный ответ; CR — complete response; ХТ — химиотерапия; СТ — chemotherapy; ИТ ХТ — интрагеморальная химиотерапия;
 ИТ СТ — intrathecal chemotherapy; КСО — кранио-спинальное облучение; CSRT – craniospinal radiation therapy; ЛТ – лучевая терапия;
 RT — ra-diation therapy; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; HDCT — high-dosed chemotherapy; ТГСК — трансплантация
 гемопоэтических стволовых клеток; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation

Согласно протоколам, также существует опция second-look операции, которая в ряде случаев обоснована и направлена на удаление остаточной опухоли после проведения адьювантной химиотерапии.

В 2023 г. опубликована работа Корейского общества детских нейроонкологов (KSPNO) [20], в которой сравнивались 3 протокола лечения детей с АТРО младше 3-х лет, применяемые в 2005, 2008 и 2011 гг. (рис. 5).

Схемы терапии 2005 (KSPNO-S052) и 2008 (KSPNO-S082) гг. отличались лишь редукцией доз химиопрепаратов. Общий дизайн обеих версий протоколов включал оперативное вмешательство на первом этапе, далее 6 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, этап высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, лучевую терапию. В связи с чем дети, получавшие лечение по протоколам 2005 и 2008 гг. были объединены в одну общую группу пре-2011.

В 2011 г. в исследовании KSPNO-S1102 на втором этапе после оперативного вмешательства применяли лучевую терапию с параллельным системным и интратекальным введением химиопрепаратов. Далее проводилось 4 курса химиотерапии в альтернирующем режиме, ВДХТ с ауто-ТГСК и при инициальном статусе М+ на момент постановки диагноза — КСО в дозе 23,4 Гр.

В сравнительное ретроспективное исследование включено 43 пациента, средний возраст детей — 13 мес. На момент постановки диагноза 20 пациентов (46,5 %) были младше 1 года. 19 пациентам (44,2 %) диагноз установлен до 2011 г., 24 (55,8 %) — после 2011 г. Соответственно было сформировано 2 группы: пре-2011 и пост-2011. 1 ребенок из группы пре-2011 исключен из анализа в связи с отсутствием лечения после проведения операции.

В первой группе 18 пациентов (100 %) получили лекарственное противоопухолевое лечение, 12 (66,7 %) — лучевую терапию, 9 (50 %) — ВДХТ, 8 (44,4 %) — тандемный режим ВДХТ с ауто-ТГСК.

Во второй группе 24 детям (100 %) также была проведена химиотерапия, 17 (70,8 %) — лучевая терапия, 12 (50 %) — лучевая терапия в раннем послеоперационном периоде, 15 (62,5 %) — ВДХТ, 7 (29,2 %) — тандемный режим ВДХТ с ауто-ТГСК. ОВ в первой группе составила 22,2 %, во второй — 45,8 %. Средняя продолжительность наблюдения — 90 мес.

В 2013 г. опубликована статья Irene Slavc [21] о результатах применения нового протокола лечения у детей с АТРО. В ретроспективное исследование было включено 22 пациента за период с 1992 по 2012 гг. Больные были разделены на 2 группы. Группа А — 9 пациентов с инициально верифицированным диагнозом

АТРО (средний возраст — 24 мес.), которые получали терапию, согласно новому протоколу MUV-ATRT. Дизайн протокола включал в себя хирургическое лечение на инициальном этапе, 3 курса химиотерапии с 9-недельными интервалами: винкристин 1,5 мг/м² — 2, 7, 8 недели курса, метотрексат 5 г/м² — 7, 8 недели, ифосфамид 1,5 г/м² — 1–5 дни на 5 неделе курса, цисплатин 20 мг/м² — 1–5 дни на 5 неделе курса, этопозид 100 мг/м² — 1–3 дни на 5 неделе курса, циклофосфамид 800 мг/м² — 1–3 дни 3 неделя курса, доксорубин 30 мг/м² — 1–2 дни 1 неделя курса. Интравентрикулярная терапия предполагала введение этопозида 0,25 мг (для детей младше 1 года), 0,5 мг (для детей старше 1 года) в течение 5 дней 2, 6 недели курса, липосомальный цитарабин 25 мг — для детей до 3 лет, старше 3 лет — 35 мг 1 день 5 неделя курса. На 30 неделе протокола пациентам проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК — карбоплатин 500 мг/м², этопозид 250 мг/м², тиотепа 300 мг/м², 6–4 дни. Лечение завершалось локальным этапом лучевой терапии, через 6 недель после проведения ВДХТ, СОД 54 Гр.

Вторая группа пациентов — группа В, включала 13 пациентов, средний возраст — 30 мес., диагноз АТРО, которым был установлен ретроспективно, после пересмотра гистологических препаратов и иммуногистохимического исследования. Дети данной когорты получали лечение согласно протоколам НТ. 4 пациента данной группы получили КСО в дозе 23,4 Гр, 3 пациента — локальную ЛТ 50,4 Гр.

Согласно протоколу, у преимущественного большинства пациентов с АТРО развивалась прогрессия заболевания через 24 мес. от начала лечения. При анализе выживаемости были получены следующие результаты: в группе А 5-летняя ОВ составила 56,3 %, БСВ — 52,9 %, в группе В ОВ и БСВ не превысили 30 %.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинированного подхода к терапии АТРО, необходимости использования различного спектра химиопрепаратов, чтобы преодолеть резистентность опухолевых клеток. Кроме того, ключевую прогностическую роль играет возраст манифестации заболевания (у детей младше 2 лет ОВ не превышает 20 %), и инициально правильно установленный диагноз. Результаты этого исследования подтверждают эффективность ЛТ на инициальном этапе даже у детей раннего возраста. Проведение высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК ассоциировано с более благоприятным прогнозом.

Одним из ключевых этапов в лечении АТРО ЦНС является хирургический. Так, в 2021 г. опубликованы данные исследования, проведенного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.

акад. Н.Н. Бурденко» [22]. Ретроспективно было проанализировано 105 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет (медиана — 21 месяц). Было выполнено 134 операции, 11 из которых — операции «second-look», 18 — удаление опухоли при рецидиве заболевания. Сравнивая общую выживаемость в зависимости от объема проведенного оперативного вмешательства, было доказано, что тотальная резекция опухоли на инициальном этапе достоверно улучшает прогноз заболевания. По данным, представленным в статье, наибольшее число выживших больных наблюдалось в группе с тотальной резекцией опухоли (67,6 %), после субтотальной резекции выжило 40,5 %, после частичной резекции — 30 %, а после биопсии — 25 %.

Таргетная терапия

Поиск таргетных препаратов, имеющих положительный результат в лечении АТРО, за последние десятилетия не завершился успехом. В настоящее время отсутствуют зарегистрированные таргетные препараты для лечения АТРО. Тем не менее с учетом расширения наших представлений о молекулярных механизмах онкогенеза, АТРО появляются потенциальные мишени для таргетного воздействия. В патогенезе АТРО одну из ведущих ролей играет модификация комплекса SWI/SNF гистонами ацетилирования и деацетилирования (HDACs). Так, в исследовании К. Kerl [23] было показано, что ингибитор субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA, или вориностат) обладал синергизмом с доксорубицином. Эффект заключался в снижении пролиферации клеток и активации апоптоза. Применение вориностата в экспериментальных моделях повышало радиочувствительность опухоли. Другие ингибиторы HDAC (панобиностат и ресминостат) также показали свое преимущество в комплексе со стандартными химиопрепаратами. Использование ингибитора EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2, энхансер Zeste гомолога 2) таземетостата *in vitro* вызвало подавление роста опухоли, в т. ч. до полной регрессии [24]. В исследовании J. Torchia [14] было показано, что клеточные линии подгруппы АТРО-SHN высоко чувствительны к ингибитору EZH2. В исследовании Н.М. Tran и соавт. [25] отмечено, что в сравнении с АТРО-SHN, клеточные линии подгруппы АТРО-МУС более чувствительны к ингибитору протеасом — бортезомибу. В своем исследовании авторы также показали, что продолжительность жизни у мышей с ксенотрансплантацией клеток АТРО-МУС, получавших бортезомиб, была выше.

Перспективным направлением в таргетной терапии является исследование мультифунк-

ционального белка PARP (Poly ADP-ribose polymerases, Поли (АДФ-рибоза)-полимеразы) [26], играющего значимую роль в восстановлении повреждений ДНК и поддерживающего стабильность генома. Рукапариб, ингибитор PARP, снижает клональный потенциал клеток АТРО, вызывает их апоптоз. Более того, применение рукапароба приводит к накоплению повреждений ДНК опухолевых клеток, что проявляется гиперэкспрессией уН2АХ при проведении иммуноферментного анализа. Также рукапариб повышает чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии. В настоящее время исследование по применению PARP-ингибитора, рукапароба проводится *in vivo* на мышиных моделях. Однако полученные на данный момент результаты весьма перспективны.

Возможно рассмотреть применение ингибиторов CDK4/6 (палбоцилиб, рибоцилиб, абемацилиб), показавших свою эффективность в терапии рака молочной железы. Однако их применение целесообразно только при наличии амплификации гена CDK6. В настоящий момент данных о применении этих таргетных препаратов у больных с АТРО нет [27].

Проводятся исследования по применению иммунотерапии в лечении опухолей, характеризующихся повреждением гена *SMARCB1*. Так, в исследовании под руководством Suzanne J. Forrest [28] в когорте из 30 пациентов, с генетически подтвержденными альтерациями гена *SMARCB1*, у 14 (47 %) была выявлена экспрессия PDL1. Что открывает дополнительную опцию применения ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении АТРО.

Заключение

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли являются высокоагрессивными новообразованиями, характерны преимущественно для детей раннего возраста. В настоящее время не удалось достичь желаемого результата в лечении, медиана выживаемости варьирует от 6 до 12 мес., несмотря на комплексный подход в лечении. К благоприятным факторам прогноза относятся: тотальная резекция опухоли, раннее начало ЛТ и применение интенсивных курсов химиотерапии. По данным мировой литературы, наиболее эффективным является протокол MUV ATRT, при проведении которого 5-летняя БСВ составляет 88,9 %. Изучение молекулярных особенностей АТРО способствует разработке и патогенетически обоснованному применению молекулярно-направленных и эпигенетических препаратов, роль и место которых в комплексной терапии АТРО продолжает активно изучаться.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Тюрина Е.В., Валиев Т.Т. — разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;

Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Романцова О.М., Варфоломеева С.Р. — научное редактирование статьи.

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

Authors' contributions

Tyurina E.V., Valiev T.T. — developed article design, analyzed scientific data, reviewed publications on the topic of the article, prepared the list of references, wrote the text of the article;

Valiev T.T., Kumirova E.V., Romantsova O.M., Varfolomeeva S.R. — carried out scientific edition of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fossey M., Li H., Afzal S., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. *J Neurooncol.* 2017; 132(1): 155-62.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2353-0>.
- Judkins A.R., Eberhart C.G., Wesseling P. Atypical teratoid/rhabdoid tumor. In: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of central nervous system. Lyon: IARC Press. 2007: 147-149.
- Nesvick C.L., Lafay-Cousin L., Raghunathan A., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: molecular insights and translation to novel therapeutics. *J Neurooncol.* 2020; 150(1): 47-56.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03639-w>.
- Fruwald M., Hasselblatt M., Nemes K., et al. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol.* 2019; 22(7): 1006-17.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz244>.
- Nemes K. Infants and newborns with atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) and extracranial malignant rhabdoid tumors (eMRT) in the EU-RHAB registry: a unique and challenging population. *Cancers.* 2022; 14(9): 2185.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14092185>.
- Upadhyaya S.A., Robinson G.W., Thomaset A.O. Relevance of molecular groups in children with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: results from prospective st. jude multi-institutional trials. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(10): 2879-2889.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4731>.
- McNeill K.A. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2016; 34(4): 981-98.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>.
- Ostrom Q., Patil N., Cioffi G., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020; 22(Supplement_1): iv1-96.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
- Louis D., Perry A., Reifeberger G., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-20.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Cosnarovici M.M., Cosnarovici R.V., Piciu D. Updates of the 2016 World Health Organization Classification of Pediatric Tumors of the Central Nervous System - a systematic review. *Med Pharm Rep.* 2021; 94(3): 282-8.-DOI: <https://doi.org/10.15386/mpr-1811>.
- Louis D., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231-51.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Rushing E.J. WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. *MEMO.* 2021; 14(2): 188-91.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00680-x>.
- Ольхова Л.В. Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства». 2022; 169. URL: https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/%D0%9E%D0%BB%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0/%D0%9A%D0%B0%D0%BD%D0%B4.%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%90%D0%A2%D0%A0%D0%9E_%D0%A6%D0%9D%D0%A1_%D0%9E%D0%B%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%9B.pdf. [Olkhova L.V. Prognostic factors and the influence of high-dosed polychemotherapy with autologous stem cell transplantation on treatment results of pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency». 2022; 169. 2022; 169. URL: https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/%D0%9E%D0%BB%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0/%D0%9A%D0%B0%D0%BD%D0%B4.%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%90%D0%A2%D0%A0%D0%9E_%D0%A6%D0%9D%D0%A1_%D0%9E%D0%BB%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%9B.pdf (in Rus)].

14. Torchia J., Golbourn B., Feng S., et al. Integrated (epi)-genomic analyses identify subgroup-specific therapeutic targets in CNS rhabdoid tumors. *Cancer Cell*. 2016; 30: 891-908.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.11.003>.
15. Frühwald M.C., Graf N. European Rhabdoid Registry. A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site V2.2010. 2010; 398. URL: <https://www.orpha.net/pdfs/data/prj/DE/Reg77865GB.pdf>.
16. Zimmerman M.A., Turner Ch., Chordas Ch., et al. Chemo/radiation therapy for CNS AT/RT. Version 1.7/6-9-2006.
17. Park M., Han J.W., Hahn S.M., et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in children under the age of 3 years. *Cancer Res Treat*. 2021; 53(2): 378-88.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2020.756>.
18. Zhang C., Li H. Molecular targeted therapies for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Investig*. 2022; 6(2): 111-22.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ped4.12325>.
19. Tran H.M., Wu K.S., Sung S.Y., et al. Upregulation of protein synthesis and proteasome degradation confers sensitivity to proteasome inhibitor bortezomib in myc-atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancers*. 2020; 12.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030752>.
20. Kim S.H. Yesterdays, today's, and tomorrow's – Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology. *Brain Tumor Res Treat*. 2023; 11(3): 177-182.-DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt2023.0018>.
21. Slavc I., Chocholous M., Leiss U., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med*. 2013; 3(1): 91-100.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.161>.
22. Ольхова Л.В., Кушель Ю.В., Кадыров Ш.У., et al. Влияние радикальности оперативного вмешательства на результаты лечения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021; 85(2): 17-25. [Olkhova L.V., Kushel Yu.V., Kadyrov Sh.U. et al. The influence of radical surgery on treatment results of pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021; 85(2): 17-25. (in Rus)].
23. Kerl K., Ries D., Unland R., et al. The histone deacetylase inhibitor SAHA acts in synergism with fenretinide and doxorubicin to control growth of rhabdoid tumor cells. *BMC Cancer*. 2013; 13: 286.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-286>.
24. Zhang C., Li H. Molecular targeted therapies for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Investig*. 2022; 6: 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ped4.12325>.
25. Tran H.M., Wu K.S., Sung S.Y. et al. Upregulation of protein synthesis and proteasome degradation confers sensitivity to proteasome inhibitor bortezomib in myc-atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancers*. 2020;12.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030752>.
26. Alimova I. ATRT-01. PARP Inhibition as a therapeutic target in ATRO. *Neuro Oncol*. 2023; 25(Suppl 1): i1.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad073.001>.
27. Zhibin Li. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with CDK6 amplification in a child: a case report and literature review. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1237572.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1237572>.
28. Forrest S.J. Genomic and immunologic characterization of INI1-deficient pediatric cancers. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (12): 288202890.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3089>.

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елизавета Владимировна Тюрина / Elizaveta V. Tyurina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>.

Тимур Теймуразович Валиев / Timur T. Valiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>.

Элла Вячеславовна Кумирова / Ella V. Kumirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>.

Ольга Михайловна Романцова / Olga M. Romantsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>.





© Д.Ш. Полатова^{1,2}, М.С. Гильдиева³, А.Ю. Мадаминов², А.В. Савкин²,
 А.И. Нуржабов², Н.К. Асамединов², Д.А. Ибрагимова², С.К. Насиров⁴

Роль хромосомной транслокации при формировании экстраординарного онкогена

¹Республиканский центр детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии, Ташкент,
Республика Узбекистан,

²Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии,
Ташкент, Республика Узбекистан

⁴Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

© Djamila Sh. Polatova^{1,2}, Margarita S. Gildiyeva³, Akhmad Yu. Madaminov², Aleksandr V. Savkin²,
 Abbos I. Nurzhabov², Nuriddin K. Asamedinov², Dilorom A. Ibragimova², Saidrasul K. Nasirov⁴

The role of chromosomal translocation in the formation of an extraordinary oncogene

¹Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Tashkent, the Republic
of Uzbekistan

²Tashkent State Dental Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

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

⁴Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

При диагностике острых лейкозов, некоторых видов лимфом и солидных опухолей своевременное выявление структурных изменений хромосом в опухолевых клетках имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора эффективного варианта лечения. В геноме человека двухцепочечные разрывы ДНК (DSB) нередко возникают при функциональных рекомбинациях и в результате действия различных мутагенных факторов. Нарушение транспорта DSB и взаимодействия со специализированными участками репарационной активности HDR (homology-directed repair, гомологичная репарация) может приводить к номологическому соединению концов хромосом. Подобное абберантное восстановление поврежденных кластеров генома приводит к образованию хромосомных транслокаций. Кроме того, нарушение регуляторной способности критических генов, активирующих рекомбинацию (RAG, recombination activating gene) и деаминазы, индуцированной активацией (AID, activation-induced deaminase), может привести к образованию локусов с хрупкими сегментами хроматина и, тем самым, к повышению вероятности аномальной перестройки хромосом. В настоящее время установлено большое количество возникающих с той или иной частотой хромосомных aberrаций, ассоциированных с определенным вариантом опухоли. Однако закономерности аномальной рекомбинации фрагментов генома при двухцепочечных разрывах ДНК все еще остаются предметом дискуссии. Понимание молекулярных механизмов хромосомной транслокации может стать основой для разработки новых терапевтических средств против злокачественных опухолей.

Ключевые слова: хромосомная транслокация; двухцепочечные разрывы ДНК; репарация ДНК; онкоген; слитый белок; злокачественные опухоли

When diagnosing acute leukemia, some types of lymphoma and solid tumors, timely detection of structural chromosomal changes in tumor cells is of great importance for an adequate prognostic assessment and the selection of an effective treatment option. In the human genome, DNA double-strand breaks (DSBs) occur frequently during functional recombinations and as a result of the action of various mutagenic factors. Disruption of DSB transport and interaction with specialized sites of HDR (homology-directed repair) repair activity can lead to nomological joining of chromosome ends. Such aberrant restoration of damaged genome clusters leads to the formation of chromosomal translocations. In addition, disruption of the regulatory capacity of critical recombination activating gene (RAG) and activation-induced deaminase (AID) can lead to the formation of loci with fragile chromatin segments, thereby increasing the likelihood of abnormal chromosome rearrangements. Currently, a large number of chromosomal aberrations have been identified that occur at different frequencies and are associated with a specific tumor variant. However, the patterns of abnormal recombination of genome fragments due to double-strand DNA breaks are still a subject of debate. Understanding the molecular mechanisms of chromosomal translocation may provide the basis for the development of new therapeutic agents against malignant tumors.

Keywords: chromosomal translocation; double-stranded DNA breaks; DNA repair; oncogene; fusion protein; malignant tumors

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Мадаминов А.Ю., Савкин А.В., Нуржабов А.И., Асамединов Н.К., Ибрагимова Д.А., Насиров С.К. Роль хромосомной транслокации при формировании экстраординарного онкогена. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 633-642.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-633-642

For Citation: Djamila Sh. Polatova, Margarita S. Gildiyeva, Akhmad Yu. Madaminov, Aleksandr V. Savkin, Abbos I. Nurzhabov, Nuriddin K. Asamedinov, Dilorom A. Ibragimova, Saidrasul K. Nasirov The role of chromosomal translocation in the formation of an extraordinary oncogene. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 633-642. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-633-642

✉ Контакты: Мадаминов Ахмад Юлдашевич, akhmad.madaminov@inbox.ru

Введение

Наследственная информация человека, сформировавшаяся в течение многолетней эволюции развития биологического вида, надежно хранится в геноме клеток и передается по направлению ДНК → РНК → белок. Нарушение физической или функциональной конфигурации компонентов данного вектора, направленного на преобразование закодированной информации в действие, или механизма их управления может запускать эмиссию клонирования трансформированных клеток. Протяженная линейная механическая структура и простраивенная организация генома человека может сделать его наименее устойчивым к мутагенному воздействию, по сравнению с некоторыми кольцевыми геномами особей других видов. Поведение трансформированных клеток сильно контрастирует с поведением нормальных клеток, которым для бесконечной пролиферации требуется транскрипционная активность родственных онкогенов. Фактически генетическая (в мейозе предшественников половых клеток) и соматическая рекомбинации (в митозе соматических клеток и преимущественно в лимфоцитах), которые в норме происходят в геноме человека, представляют собой механизмы мутационной изменчивости, направленные на формирование адаптивного преимущества клеток под воздействием различных факторов. Однако ошибочная репарация разрывов ДНК, особенно без использования гомологичных последовательностей, неожиданно приводит к образованию мощных парадоксальных онкогенов и является событием, способствующим развитию ряда злокачественных опухолей [1]. Известный дефективный процесс, включающий множество сложных молекулярных процессов и характеризующийся изменением естественного расположения генов, называется хромосомной транслокацией.

Первой обнаруженной онкогенной транслокацией стала перестройка между хромосомами 9 и 22, цитогенетическое проявление которой — филадельфийская (Ph) хромосома была выявлена в лейкозных клетках пациентов хронической миелопролиферативной неоплазией в 1960 г. американскими исследователями P.C. Nowell и D.A. Hungerford [2]. К настоящему времени были обнаружены сотни хромосомных перестроек, связанных с развитием злокачественных опу-

холей, в т. ч. и транслокации. Некоторые типы генетических реарранжировок (рекуррентные хромосомные аномалии) достаточно часто встречаются при опухолях определенной локализации. Своевременное выявление таких хромосомных структурных изменений опухолевых клеток в образце костного мозга при первичной диагностике острого лейкоза имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора наиболее подходящей стратегии лечения [3, 4]. Результаты недавнего одноцентрового исследования фазы II подтверждают, что комбинация понатиниба и блинатумомаба показала высокую эффективность у пациентов с впервые диагностированным и рецидивирующим-рефрактерным острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой — $t(9;22)(q34;q11)$ [5].

Сегодня стандартное кариотипирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, хромосомный микроматричный анализ, оптическое картирование генома и др. технологии широко используются для обнаружения хромосомных аномалий в клетках костного мозга при лейкозах и в образцах опухолевой ткани при лимфомах и некоторых видах солидных опухолей [6, 7]. Стремительное развитие исследований, направленных на раскрытие молекулярных механизмов, лежащих в основе данного биологического явления, позволяет сосредоточить наш интерес на координатах, воплощающих решение этой проблемы. Данное открытие будет способствовать не только установлению классификационных подтипов во время первичной диагностики и прогностической оценке потенциальных вариантов клинического течения, но и разработке новых терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний, связанных с хромосомными транслокациями.

Незапланированные двухцепочечные разрывы ДНК и их aberrантное восстановление являются вероятными сценариями хромосомных транслокаций

Молекулярной основой хромосомной транслокации являются двухцепочечные разрывы ДНК (DSB, Double-strand breaks) и их неправильная репарация, приводящая *de novo* к образованию онкогена в аномальном месте с уникальной структурой и функцией. Известно, что

наиболее вероятным моментом для повреждений ДНК является замедление или остановка развития репликационных вилок во время синтеза нуклеиновой кислоты (репликативный стресс) [8]. Однако в настоящее время трудно полностью объяснить молекулярную парадигму происхождения хромосомной транслокации, но как только происходит DSB, разорванные (липкие) концы ДНК быстро сближаются и образуют промежуточный синапсис [9]. Глубокое понимание нарушения механизмов этого краткосрочного процесса проливает свет на многие вопросы.

Недавними исследованиями показано, что фрагменты хромосом с DSB подвергаются диффузному или направленному внутриядерному дисперсионному движению [10], при этом среднее квадратичное смещение составляет $\sim 1 \text{ мкм}^2 \text{ час}^{-1}$, что может отличаться от скорости смещения структур интактного хроматина [11]. При гомологичной репарации (HDR, homology-directed repair), происходящей в клетках, находящихся в G2-фазе клеточного цикла, полимеризация ядерного цитоскелетного белка F-актина усиливает диффузное движение хромосомных фрагментов с DSB [12]. Актин-зависимое диффузионное перемещение хроматина, также как и другие механизмы, способствуют направлению DSB в центры специализированной восстановительной активности — HDR. По малоизвестным причинам нарушение смещения DSB и взаимодействия с восстановительными аттракторными участками может приводить к спонтанному лигированию разорванных концов хромосом [13].

DSB являются наиболее серьезными геномными повреждениями, которые немедленно распознаются и устраняются репарационными системами, реагирующими на повреждение ДНК (DDR, DNA damage response) [14]. Функциональная активность DDR начинается с активации серин-треониновой киназы ATM (Ataxia-telangiectasia mutated), члена семейства протеинкиназ фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которая быстро соединяется с хроматином в ответ на DSB посредством взаимодействия с комплексом MRE11-RAD50-NBS1 [15]. Ковалентное соединение двухцепочечных разрывов ДНК при репарации может быть достигнуто в основном двумя механизмами, которые обычно различаются тем, что используется или нет гомологичная последовательность ДНК в качестве матрицы [16, 17]. Самый простой и быстрый метод восстановления DSB — это негомологичное соединение концов (NHEJ, non-homologous end joining) [18], которое предполагает прямое соединение двух разорванных концов независимо от гомологии последовательности [19]. Система гомологичной рекомбинации (HR, homologous recombination) включает синтез новой цепи ДНК

для восстановления поврежденного локуса с использованием гомологичных последовательностей ДНК (в большинстве случаев сестринских хроматид) в качестве матриц [20].

Примером негомологичного слияния может быть реципрокная транслокация онкогена *c-Myc* (Myelocytomatosis oncogene) [21], расположенного на хромосоме 8 (q24.13), с промотором гена тяжелой цепи иммуноглобулина *IgH* (Immunoglobulin heavy locus), локализованного на хромосоме 14 (q32.33), способствует развитию высокоагрессивной лимфомы Беркитта, характеризующейся В-клеточной трансформацией [22, 23]. В результате такого слияния нарушается контроль экспрессии протоонкогена *c-Myc*, который начинает непрерывно транскрибироваться, что приводит к эктопическому накоплению мощного онкогена в лимфоидных клетках как еще более стабильного транскрипционного фактора (bHLH) (рис. 1).

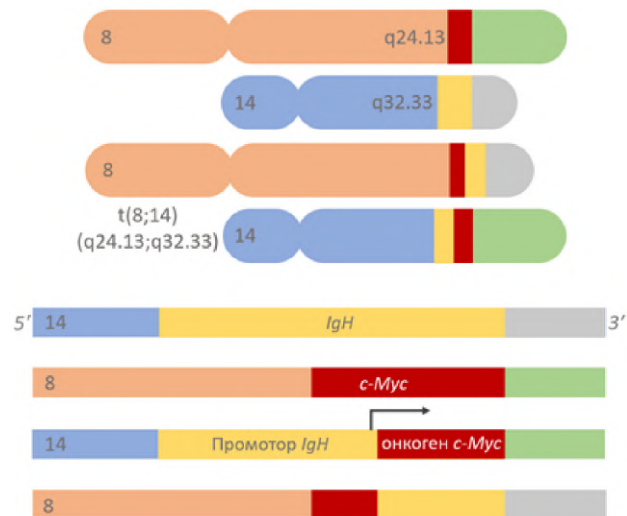


Рис. 1. Механизм реципрокной транслокации между геном *IgH* (14q32.33) и геном *c-Myc* (8q24.13), приводящей к образованию онкогена с обширной промоторной последовательностью
Fig. 1. Mechanism of reciprocal translocation between the *IgH* gene (14q32.33) and the *c-Myc* gene (8q24.13), leading to the formation of an oncogene with an extensive promoter sequence

Изоформы структуры плектонемической спирали ДНК в трехмерном пространстве также имеют большое значение для обеспечения ее целостности. Наиболее распространенной формой ДНК, обнаруживаемой в нормальных физиологических условиях, является форма В-ДНК, однако известны и другие изоформы, в т. ч. А-ДНК, Z-ДНК, H-ДНК, крестообразная ДНК, тетраплексы и гибриды РНК-ДНК [24]. В современных генетических исследованиях процессы, связанные с образованием РНК-ДНК гибридами, быстро интегрируются с компонентами механизма изменения глобальной структуры хромосом. Образование РНК-ДНК гибридов в локусе гена *IgH* В-клеток, подвергшихся воздействию анти-

гена, очень важно для обеспечения достаточной эффективности и высокой специфичности синтезируемых антител [25]. Согласно данным недавних исследований, аберрантное накопление РНК-ДНК гибридов (R-петли) в клетках, образующееся во многих локусах генома в процессе синтеза РНК и ДНК, может приводить к хромосомным перестройкам [26].

Физиологические хромосомные рекомбинации могут представлять угрозу стабильности генома

Важными звеньями механизма образования хромосомных транслокаций являются сбои в работе комплекса генов, активирующих рекомбинацию (RAG, recombination activating gene) и индуцируемой активацией дезаминазы (AID, activation-induced deaminase) [27]. Транскрипционная активность этих генов позволяет контролировать процессы рекомбинации V(D)J и рекомбинации переключения классов (CSR, class switch recombination) в лимфоцитах. Нарушение скоординированного контроля функции этих генов рекомбинации может привести к образованию локусов с хрупкими сегментами хроматина и, тем самым, к повышению вероятности аномальной перестройки хромосом.

Исходная конфигурация Ig-рецепторов незрелых В-клеток, развивающихся в первичных лимфоидных органах, формируется в результате процесса V(D)J-рекомбинации [28]. После того, как зрелые активированные В-клетки сталкиваются с антигенами, гены *Ig* могут быть дополнительно модифицированы путем рекомбинации CSR [29].

Механизм CSR включает тандемные молекулярные процессы в В-клетках, связанные с заменой константной области гена *IgH* на другую константную область, что изменяет эффекторный потенциал экспрессируемых антител против антигенов. Инициация и последующее каноническое развитие этого сложного процесса тесно связаны с функциональным состоянием AID. На первый взгляд, этот полезный молекулярный модуль, который настраивает адаптивную иммунную систему в соответствии с биохимическим построением разнообразных эпитомов, может оказаться контрпродуктивным с точки зрения обеспечения стабильности генома. Фермент AID, член семейства APOBEC, катализирует дезаминирование цитозинового основания в отдельных мотивах ДНК (WRC [W = A/T, R = A/G]) переключающих (S) областей и его превращение в урацил [30]. Урацил-N-гликозилаза (UNG) образует абазический сайт (AP) на месте урацила, который затем служит субстратом для фермента рестрикции AP-эндонуклеазы (APE) с образованием одноцепочечного разрыва ДНК. По умолчанию, эксцизионная репарация оснований (BER) должна восстанавливать единичные нуклеотидные разрывы в ДНК. Однако во время CSR внутри S-областей происходят двухцепочечные разрывы ДНК [31], что активирует классическую систему негомологичного соединения концов (NHEJ) для генерации гена иммуноглобулина другого изотипа [32]. Соответственно, неточность в проектировании этих сложных процессов, и особенно аберрантная репарация двухцепочечных разрывов ДНК, могут способствовать инициации хромосомной транслокации.

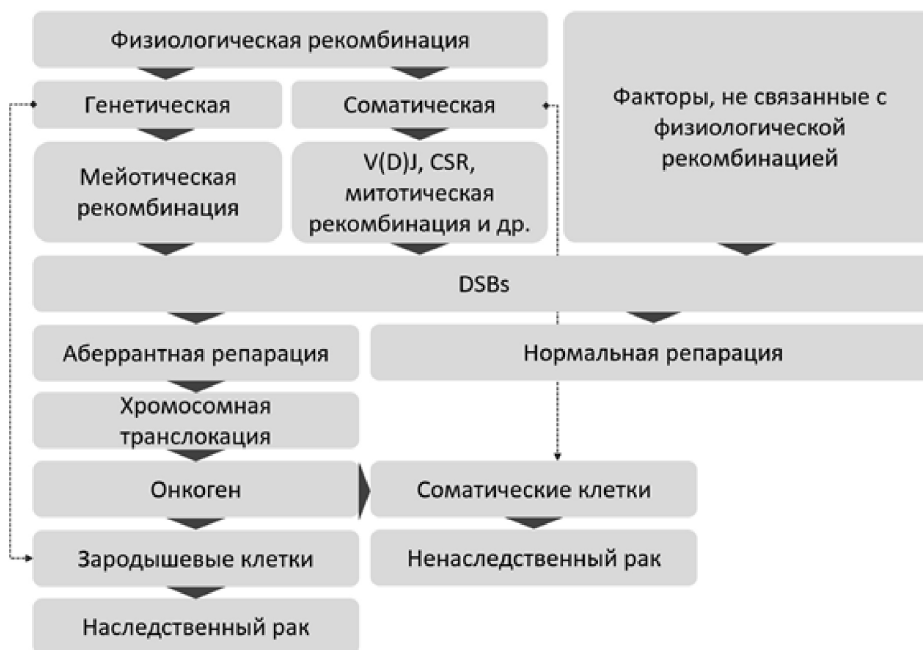


Рис. 2. Молекулярные механизмы, приводящие к двухцепочечным разрывам ДНК и инициирующие хромосомные транслокации
Fig. 2. Molecular mechanisms leading to DNA double-strand breaks and initiating chromosomal translocations

В отличие от рекомбинации, происходящей при митотическом делении соматических клеток, например, лимфоцитов, двухцепочечные разрывы ДНК, репарация и обмен хромосомных локусов в мейотических клетках осуществляются крайне аккуратно и регулируются специальными эволюционно сформировавшимися программами [33]. Действительно, нарушения в процессе гомологичной рекомбинации при мейозе в зародышевых клетках (ремоделирование хроматина, выбор точки разрыва DSB, кроссинговер и др.) приводят к хромосомным транслокациям, и обусловленным ими наследственным заболеваниям, включая предрасположенность к раку (рис. 2).

Следует отметить, что хромосомные рекомбинации, уменьшение содержания ДНК при мейотическом делении и, наоборот, увеличение ее при митозе являются привлекательными молекулярными детерминантами для индукции беспорядка кариотипа. Наиболее поразительно то, что аномальная активация ряда мейотических генов, в т. ч. *HORMAD1/2*, *MND1*, *MEIOB*, *SYCP3*, *DMC1*, *STAG3*, *REC8*, *SPO11* и *PRDM9*, в соматических клетках может способствовать развитию спорадического рака [34].

Хромосомные транслокации при злокачественных опухолях и возможности их детекции

В 2008 г. Нобелевская премия по химии была присуждена трём учёным — Осаму Симомуре, Мартину Чалфи и Роджеру Цьену — за доказательство возможности изучения местоположения и взаимодействия белков в клетках с помощью флуоресцентного генетического репортёра GFP (Green fluorescent protein) [35]. Принцип метода строится на слиянии гена зеленого флуоресцентного белка GFP с промотором интересующего гена путем искусственной соматической рекомбинации. Хотя этот продукт генной инженерии чем-то напоминает хромосомную транслокацию, он является очень удобным инструментом для наблюдения за биологическими процессами. С помощью генетически закодированной флуоресцентной системы fCRISPR (Кластерные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), основанной на рекрутировании флуорогенного белка Reprrer, включенного в спейсерную sgPHK, можно визуализировать хромосомные локусы, отслеживать двухцепочечные разрывы и их репарацию [36]. В будущем система визуализации на основе CRISPR может раскрыть молекулярные механизмы, способные управлять хромосомными транслокациями.

В настоящее время зондирование хромосомных транслокаций на основе подобных тех-

нологий является одной из основных задач. Поскольку приобретенные хромосомные транслокации часто играют важную роль в патогенезе злокачественных опухолей [37], их специфическое выявление в клинической практике дает полезную информацию для диагностики, лечения и прогнозирования рака [38]. В зависимости от ориентации траектории DSB слияние двух генов при хромосомной транслокации может привести к синтезу химерных белков или к синтезу нового дисрегулируемого белка с конвертированным промотором [39]. Пространственная транспозиция и вынужденное спаривание генов, расположенных на концах разорванных кластеров хромосом, часто приводят к слиянию более чем двух кодирующих участков гена [40, 41], регулируемого одним и тем же промотором [42].

Благодаря использованию современных зондов флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) было разработано трехмерное (3D) пространственное картирование микроархитектуры хромосом [43]. Многим известно, что беспорядочное движение и полярность макромолекул типа хроматина в ядре обеспечивает их физические контакты, секвестрацию и взаимодействие между собой или с другими молекулами (PHK, белками и т. д.) в определенный промежуток времени. В этом контексте некоторые научные данные демонстрируют сильную корреляцию между пространственной близостью генов и высокой частотой их транслокации [11]. Возможно, что и реципрокная транслокация [t(8;14)(q24.13;q32.33)], встречающаяся во многих случаях лимфомы Беркитта, связана с пространственно-конвергентными флуктуациями гена *c-Myc* с геном *IgH*.

Упомянутая технология CRISPR/Cas9 была применена для моделирования молекулярных процессов, необходимых для индукции специфических хромосомных транслокаций в интерфазных хромосомах культивируемых клеток [44]. Результаты показали, что для возникновения хромосомной транслокации необходимы: близость генов-партнеров, способность продуцировать специфические преждевременно терминированные транскрипты (PTT, premature terminated transcripts), приводящие к негеномным некодирующим слитым транскриптам (NGEFT, non-genomically encoded fusion transcripts), и одновременное повреждение ДНК в двух генах-партнерах, участвующих в транслокации.

Тщательное изучение генома опухолевых клеток показывает, что последние практически всегда содержат хромосомные транслокации. Согласно данным каталога онкогенных соматических мутаций (COSMIC, <https://cancer.sanger.ac.uk>, Cancer Gene Census [CGC]), охарактеризовано 735 типов генетических изменений, встречающихся при раке; 315 из них представлены

Таблица. Хромосомные перестройки, приводящие к образованию химерных онкогенов
Table. Chromosomal rearrangements leading to the formation of chimeric oncogenes

Хромосомная абберация	Слитый ген	Заболевание	Источник
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR::ABL</i>	Хронический миелолейкоз/острый лимфо-бластный лейкоз	Quintás-Cardama A, Cortes J. [46]
t(15;17)(q24;q21)	<i>PML::RARA</i>	Острый промиелоцитарный лейкоз	Wafa A et al. [47]
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	Острый миелоидный лейкоз	Kamran S et al. [48]
t(6;9)(p22;q34)	<i>DEK::NUP214</i>	Острый миелоидный лейкоз	Chi Y et al. [49]
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1::FLI1</i>	Саркома Юинга	Desmaze C et al. [50]
t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT::SSX</i>	Синовиальная саркома	Kawai A et al. [51]
t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM::ALK</i>	Лимфома	Pearson JD et al. [52]
t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6::NTRK3</i>	Рак молочной железы/ фибросаркома	Wai DH et al. [53]
t(5;7)(q33;q11)	<i>HIP1::PDGFRB</i>	Хронический миеломоноцитарный лейкоз	Ross TS et al. [54]
t(11;22)(p11;q12)	<i>EWSR1::CREB3L1</i>	Фибромиксоидная саркома	Lau PP et al. [55]
4p16.3 (d48kb)	<i>FGFR3::TACC3</i>	Мультиформная глиобластома	Singh D et al. [56]
19p13.1 (d400kb)	<i>DNAJB1::PRKACA</i>	Фибролампеллярная гепатоцеллюлярная карцинома	Honeyman JN et al. [57]
21q22 (d2,8Mб)	<i>TMPRSS2::ERG</i>	Аденокарцинома простаты	Demichelis F et al. [58]
inv(16)(p13;q22)	<i>CBFB::MYH11</i>	Острый миелоидный лейкоз	Kundu M, Liu PP [59]
inv(2)(p21;p23)	<i>EML4::ALK</i>	Рак легкого	Wong DW et al. [60]

хромосомными транслокациями, из которых 193 ассоциированы с гемопоэтическими и 122 с солидными опухолями [45]. Необходимо отметить, что, несмотря на то, что количество транслокационных изменений хромосом огромно, формирование слитных генов, кодирующих атипичные белки или имеющих измененную экспрессионную активность, может быть обусловлено и другими структурными изменениями хромосом, возникающих после DSB и негомологичное соединение поврежденных участков хромосом. В приведенной ниже таблице перечислены некоторые часто встречающиеся (рекуррентные) структурные хромосомные перестройки, в том числе транслокации (*t*), делеции (*del*), инверсии (*inv*), приводящие к формированию слитных генов, кодирующих белки с трансформирующей активностью, ставшие диагностическими и прогностическими маркерами онкологических заболеваний (таблица).

Обсуждение

Гомологичная рекомбинация при мейотическом и митотическом делении клеток, реструктуризация антигенных рецепторов в лимфоцитах убеждает задуматься о некоторых генетических перестройках, подобных хромосомной транслокации. Это позволяет сделать вывод, что механизмы транслокации представляют собой некие конституционные фрагменты клеточной памяти, сформировавшиеся в результате масштабной биологической эволюции. Конечно, при возникновении трансформированных клеток должно произойти множество стохастических молеку-

лярных ошибок, но все они происходят на основе существующей сложной биохимической платформы. В этом смысле нарушение координации или регуляции жизненно важных биологических действий в клетках может стать причиной запуска аномальных цепочечных процессов, приводящих к непоправимому повреждению генома. В течение всей жизни человека в клетках разных тканей спонтанно происходит множество двухцепочных разрывов ДНК, однако система репарации быстро обнаруживает и восстанавливает их [61], или же поврежденная клетка устраняется апоптотической программой [62]. Если эта реставрирующая система не сработает вовремя и на полную мощность, разорванные концы ДНК соединятся случайным образом и очень простым негомологичным способом или некомплектным сложным гомологичным путем. Данное генетическое событие можно считать главным молекулярным этапом процесса возникновения транслокаций, а также других структурных перестроек хромосом. В этой связи следует отметить, что контрольные точки клеточного цикла тоже имеют решающее значение для того, чтобы система репарации ДНК реализовывалась должным образом. Кроме того, поврежденные локусы ДНК должны двигаться по многообразным траекториям в трехмерном пространстве ядра, чтобы ассоциироваться с гетеротримерным комплексом MRN (MRE11, RAD50 и NBS1) [63] и др. рекрутированными белками (CtIP, BRCA1, BRCA2, BARD1, RPA, PALB2, RAD51) [64]. Следовательно, нарушение подвижности двухцепочечных разрывов ДНК приводит к некорректному соединению концов

хромосом, что является одним из критических шагов, необходимых для генерации транслокации. Интересно, что даже когда разрушение хроматина приводит к делеции, кодирующие гены могут терять полезную функцию в меньшей степени, чем транслокация. Как бы то ни было общераспространенное действие репарирующих белков, которые специализированы на восстановление поврежденных концов хроматина, теперь приводит к образованию чрезвычайно мощного онкогена в неестественном месте.

Среди биологических процессов в клетке человека наиболее важной и сложной является система, поддерживающая стабильность генома. Основные детекторы этой системы ориентированы на разрывы цепи ДНК, и при их восстановлении максимально используется гомологичная рекомбинация в период от фазы репликации до расхождения сестринских хроматид [65]. В более общем смысле, если двуцепочечные разрывы ДНК происходят в остальных фазах клеточного цикла (G1 — самая продолжительная фаза клетки), то репарация в основном запускается системой негомологичной репарации, что дает большие надежды на инициацию транслокации.

На самом деле хромосомная транслокация — это не такой простой процесс, как мы уже упоминали, как разрыв нитей ДНК и их случайное воссоединение по альтернативным механизмам. Эвентуально, тонкая функция системы репарации DDR может модулироваться под влиянием различных свойств компонентов высокоорганизованного хроматина (посттрансляционные модификации гистонов и варианты гистонов, модификаторы). Нарушения в программах эпигенетического управления, такие как ремоделирование хроматина и посттрансляционная модификация гистонов, а также компактизации хромосом (негистоновые хромосомные белки) могут привести к асимметричному распределению динамической плотности структуры хромосом по матричному массиву с образованием нестабильных сегментов, склонных к разрыву.

Заключение

Геном клетки неизбежно сталкивается с влиянием окружающей среды. Процесс хромосомной рекомбинации создает биологическую основу для генетической изменчивости, обуславливая возникновение новых генов, участвующих в формировании новых фенотипов. Новые генетические варианты могут детерминировать как полезные для организма в целом признаки, так и свойства, изменяющие биологию клетки и приводящие к ее трансформации, что будет иметь для организма самые негативные последствия. Как и другие

структуры ДНК, гены функциональных элементов системы репарации также подвержены воздействию мутагенных факторов окружающей среды. Повреждение генов репарации ДНК может привести к кризису системы поддержания стабильности генома и генерации онкогенов, продукты экспрессии которых приводят к неограниченной пролиферации клеток, нарушению клеточной дифференцировки, разбалансировке механизмов клеточного деления и апоптоза. Можно предположить, что мутационные и полиморфные альтерации в самих генах репарации, и популяционное накопление данных изменений может привести к увеличению инцидентов транслокационных и др. структурных изменений хромосом. Наконец, становится все более очевидным, что устойчиво возрастающие пагубные экологические и технологические перегрузки существования человеческой популяции могут создать дисбаланс между генерацией превосходных генов и поддержанием стабильности генома. В таком ракурсе можно рассчитать, что частота распространения злокачественных опухолей и др. видов заболеваний, связанных с хромосомными транслокациями, вероятно, увеличится.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

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

Authors' Contributions

All authors made a significant contribution to the research and analysis work and the preparation of the article. They have read and approved the final version before publication and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the article. All authors have approved the final version of the article before publication and have agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gasparini P., Sozzi G., Pierotti M.A. The role of chromosomal alterations in human cancer development. *J Cell Biochem.* 2007; 102(2): 320-331.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.21481>.

2. Sampaio M.M., Santos M.L.C., Marques H.S., et al. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. *World J Clin Oncol.* 2021; 12(2): 69-94.-DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i2.69>.
3. Lomov N.A., Viushkov V.S., Ulianov S.V., et al. Recurrent translocations in topoisomerase inhibitor-related leukemia are determined by the features of DNA breaks rather than by the proximity of the translocating genes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17): 9824.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23179824>.
4. Мустьяэ В. BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(1), 143-148.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148>. [Musteata V. BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(1): 143-8.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148>. (In Rus)].
5. Jabbour E., Short N.J., Jain N., et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023; 10(1): e24-e34.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00319-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00319-2).
6. Qu J., Li S., Yu D. Detection of complex chromosome rearrangements using optical genome mapping. *Gene.* 2023; 884: 147688.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147688>.
7. Харченко Е., Семиглазова Т., Артемьева А., et al. Прогностическая значимость иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной крупноклеточной в-клеточной лимфомы. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(1): 79-89.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-79-89>. [Kharchenko Y., Semiglazova T., Artemeva A., et al. Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(1): 79-89.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-79-89>. (Rus)].
8. Ramsden D.A., Nussenzweig A. Mechanisms driving chromosomal translocations: lost in time and space. *Oncogene.* 2021; 40(25): 4263-4270.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01856-9>.
9. Yang J.H., Brandão H.B., Hansen A.S. DNA double-strand break end synapsis by DNA loop extrusion. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 1913.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37583-w>.
10. Lamm N., Rogers S., Cesare A.J. Chromatin mobility and relocation in DNA repair. *Trends Cell Biol.* 2021; 31(10): 843-855.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.06.002>.
11. Roukos V., Misteli T. The biogenesis of chromosome translocations. *Nat Cell Biol.* 2014; 16(4): 293-300.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb2941>.
12. Lamm N., Read M.N., Nobis M., et al. Nuclear F-actin counteracts nuclear deformation and promotes fork repair during replication stress. *Nat Cell Biol.* 2020; 22(12): 1460-1470.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-020-00605-6>.
13. Ghezraoui H., Piganeau M., Renouf B., et al. Chromosomal translocations in human cells are generated by canonical nonhomologous end-joining. *Mol Cell.* 2014; 55(6): 829-842. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.002>.
14. Scully R., Panday A., Elango R., Willis N.A. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20(11): 698-714.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0152-0>.
15. Tamizh Selvan G., Venkatachalam P. Ataxia telengectesia protein influences bleomycin-induced DNA damage in human fibroblast cells. *Cell Biochem Biophys.* 2024.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-024-01275-z>.
16. Arnould C., Legube G. The secret life of chromosome loops upon DNA double-strand break. *J Mol Biol.* 2020; 432(3): 724-736.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.036>.
17. Stinson B.M., Loparo J.J. Repair of DNA double-strand breaks by the nonhomologous end joining pathway. *Annu Rev Biochem.* 2021; 90: 137-164.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-080320-110356>.
18. Stinson B.M., Moreno A.T., Walter J.C., Loparo J.J. A mechanism to minimize errors during non-homologous end joining. *Mol Cell.* 2020; 77(5): 1080-1091.e8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.11.018>.
19. Zhao B., Rothenberg E., Ramsden D.A., Lieber M.R. The molecular basis and disease relevance of non-homologous DNA end joining. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21(12): 765-781.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00297-8>.
20. Wright W.D., Shah S.S., Heyer W.D. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chem.* 2018; 293(27): 10524-10535.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.000372>.
21. Smith B.A.H., Deutzmann A., Correa K.M., et al. MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120(11): e2215376120.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2215376120>.
22. Nambiar M., Raghavan S.C. Chromosomal translocations among the healthy human population: implications in oncogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70(8): 1381-1392.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1135-x>.
23. Chamba C., Mbulaiteye S.M., Balandya E., Schuh A. Clinical application of circulating cell-free lymphoma DNA for fast and precise diagnosis of Burkitt lymphoma: Precision medicine for sub-Saharan Africa. *Camb Prism Precis Med.* 2023; 1: e13.-DOI: <https://doi.org/10.1017/pcm.2023.1>.
24. Kumari N., Raghavan S.C. G-quadruplex DNA structures and their relevance in radioprotection. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021; 1865(5): 129857.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129857>.
25. Hegazy Y.A., Fernando C.M., Tran E.J. The balancing act of R-loop biology: The good, the bad, and the ugly. *J Biol Chem.* 2020; 295(4): 905-913.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.011353>.
26. Lim J., Laffleur B., Basu U., Yu K. Identification of RNA-DNA hybrids associated with R-Loops at the IgH switch sequence in activated B cells. *Methods Mol Biol.* 2022; 2528: 55-66.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2477-7_5.
27. Liu D., Lieber M.R. The mechanisms of human lymphoid chromosomal translocations and their medical relevance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2022; 57(3): 227-243.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10409238.2021.2004576>.
28. Chi X., Li Y., Qiu X. V(D)J recombination, somatic hypermutation and class switch recombination of immunoglobulins: mechanism and regulation. *Immunology.* 2020; 160(3): 233-247.-DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13176>.
29. Rush J.S., Fugmann S.D., Schatz D.G. Staggered AID-dependent DNA double strand breaks are the predominant DNA lesions targeted to S mu in Ig class switch recombination. *Int Immunol.* 2004; 16(4): 549-557.-DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh057>.
30. Jaiswal A., Roy R., Tamrakar A., et al. Activation-induced cytidine deaminase an antibody diversification enzyme interacts with chromatin modifier UBN1 in B-cells. *Sci Rep.*

- 2023; 13(1): 19615.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46448-7>.
31. Bello A., Müller A., Hirth G., et al. Cell cycle-mediated regulation of secondary ig diversification. *J Immunol.* 2023; 210(10): 1508-1518.-DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100880>.
 32. Bello A., Hirth G., Voigt S., et al. Mechanism and regulation of secondary immunoglobulin diversification. *Cell Cycle.* 2023; 22(18): 2070-2087.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2023.2275397>.
 33. Rosin L.F., Crocker O., Isenhardt R.L., et al. Chromosome territory formation attenuates the translocation potential of cells. *Elife.* 2019; 8: e49553.-DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.49553>.
 34. Lingg L., Rottenberg S., Francica P. Meiotic genes and DNA double strand break repair in cancer. *Front Genet.* 2022; 13: 831620.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.831620>.
 35. Chudakov D.M., Matz M.V., Lukyanov S., Lukyanov K.A. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 1103-1163.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2009>.
 36. Zhang Z., Rong X., Xie T., et al. Fluorogenic CRISPR for genomic DNA imaging. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 934.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45163-9>.
 37. Streb P., Kowarz E., Benz T., et al. How chromosomal translocations arise to cause cancer: Gene proximity, trans-splicing, and DNA end joining. *iScience.* 2023; 26(6): 106900.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106900>.
 38. Panagopoulos I., Heim S. Neoplasia-associated chromosome translocations resulting in gene truncation. *Cancer Genomics Proteomics.* 2022; 19(6): 647-672.-DOI: <https://doi.org/10.21873/cgp.20349>.
 39. Tripathi S., Shirnekhil H.K., Gorman S.D., et al. Defining the condensate landscape of fusion oncoproteins. *Nat Commun.* 2023;14(1):6008.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41655-2>.
 40. Mitelman F., Johansson B., Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(4): 233-245.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2091>.
 41. Taniue K., Akimitsu N. Fusion genes and RNAs in cancer development. *Noncoding RNA.* 2021; 7(1): 10.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nrna7010010>.
 42. Gao Q., Liang W.W., Foltz S.M., et al. Driver fusions and their implications in the development and treatment of human cancers. *Cell Rep.* 2018; 23(1): 227-238.e3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.050>.
 43. Lizana L., Schwartz Y.B. The scales, mechanisms, and dynamics of the genome architecture. *Sci Adv.* 2024; 10(15): eadm8167.-DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adm8167>.
 44. Xing P., Liu H., Xiao W., et al. The fusion gene LRP1-SN-RNP25 drives invasion and migration by activating the pJNK/37LRP/MMP2 signaling pathway in osteosarcoma. *Cell Death Discov.* 2024; 10(1): 198.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01962-z>.
 45. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D941-D947.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>.
 46. Quintás-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009; 113(8): 1619-1630.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-144790>.
 47. Wafa A., Moassass F., Liehr T., et al. Acute promyelocytic leukemia with the translocation t(15;17)(q22;q21) associated with t(1;2)(q42~43;q11.2~12): a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 203.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0982-8>.
 48. Kamran S., Awan S.A., Ahmad K.N., Iqbal Y. Acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) and trisomy 4: a rare occurrence in a female child. *Cureus.* 2019; 11(1): e3885.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.3885>.
 49. Chi Y., Lindgren V., Quigley S., Gaitonde S. Acute myelogenous leukemia with t(6;9)(p23;q34) and marrow basophilia: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(11): 1835-1837.-DOI: <https://doi.org/10.5858/132.11.1835>.
 50. Desmaze C., Brizard F., Turc-Carel C., et al. Multiple chromosomal mechanisms generate an EWS/FLI1 or an EWS/ERG fusion gene in Ewing tumors. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 97(1): 12-19.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(96\)00326-3](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(96)00326-3).
 51. Kawai A., Woodruff J., Healey J.H., et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med.* 1998; 338(3): 153-160.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380303>.
 52. Pearson J.D., Lee J.K., Bacani J.T., et al. NPM-ALK: The prototypic member of a family of oncogenic fusion tyrosine kinases. *J Signal Transduct.* 2012; 2012: 123253.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/123253>.
 53. Wai D.H., Knezevich S.R., Lucas T., et al. The ETV6-NTRK3 gene fusion encodes a chimeric protein tyrosine kinase that transforms NIH3T3 cells. *Oncogene.* 2000; 19(7): 906-915.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203396>.
 54. Ross T.S., Bernard O.A., Berger R., Gilliland D.G. Fusion of Huntingtin interacting protein 1 to platelet-derived growth factor beta receptor (PDGFbetaR) in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;7)(q33;q11.2). *Blood.* 1998; 91(12): 4419-4426.
 55. Lau P.P., Lui P.C., Lau G.T., et al. EWSR1-CREB3L1 gene fusion: a novel alternative molecular aberration of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(5): 734-738.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827560f8>.
 56. Singh D., Chan J.M., Zoppoli P., et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science.* 2012; 337(6099): 1231-1235.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1220834>.
 57. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science.* 2014; 343(6174): 1010-1014.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1249484>.
 58. Demichelis F., Fall K., Perner S., et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort [published correction appears in *Oncogene.* 2007 Aug 16; 26(38): 5692]. *Oncogene.* 2007; 26(31): 4596-4599.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210237>.
 59. Kundu M., Liu P.P. Function of the inv(16) fusion gene CBFB-MYH11. *Curr Opin Hematol.* 2001; 8(4): 201-205.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00062752-200107000-00004>.
 60. Wong D.W., Leung E.L., So K.K., et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009; 115(8): 1723-1733.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24181>.
 61. Gillyard T., Davis J. DNA double-strand break repair in cancer: A path to achieving precision medicine. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021; 364: 111-137.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.06.003>.

62. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
63. McCarthy-Leo C., Darwiche F., Tainsky MA. DNA Repair mechanisms, protein interactions and therapeutic targeting of the MRN complex. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(21): 5278.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215278>.
64. Zhao W., Wiese C., Kwon Y., et al. The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination. *Annu Rev Biochem.* 2019; 88: 221-245.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111058>.
65. Liu H.L., Nan H., Zhao W.W., et al. Phase separation in DNA double-strand break response. *Nucleus.* 2024; 15(1): 2296243.-DOI: <https://doi.org/10.1080/19491034.2023.2296243>.
- Поступила в редакцию / Received / 28.05.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 19.06.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Джамила Шагайратовна Полатова / Djamila Sh. Polatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>.
Маргарита Сабировна Гильдиева / Margarita S. Gildieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2531-5049>.
Ахмад Юлдашевич Мадаминов / Akhmad Yu. Madaminov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>.
Александр Владимирович Савкин / Aleksandr V. Savkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3416-5837>.
Аббос Исмаилович Нуржабов / Abbos I. Nurzhabov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-9944>.
Нуриддин Камолович Асамединов / Nuriddin K. Asamedinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5225-1539>.
Дилором Абдулазизовна Ибрагимова / Dilorom A. Ibragimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>.
Саидрасул Камалович Насиров / Saidrasul K. Nasirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1069-4645>.





© М.В. Крупина^{1,2}, А.Ю. Мотков³, Т.Н. Трофимова⁴, М.Ю. Вальков²

Факторы прогноза выживаемости больных раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии (углубленное популяционное исследование)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», г. Архангельск, Российская Федерация

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

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina V. Krupina^{1,2}, Andrei Yu. Motkov³, Tatiana N. Trofimova⁴, Mikhail Yu. Valkov²

Prognostic Factors for Survival of Prostate Cancer Patients after Radical External-Beam Radiotherapy (In-Depth Population Study)

¹Northern Medical Clinical Center named after N.A. Semashko of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Arkhangelsk, the Russian Federation

²Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, the Russian Federation

³Arkhangelsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, the Russian Federation

⁴St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценка факторов прогноза выживаемости при раке предстательной железы (РПЖ) у больных, получавших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в 2016–2022 гг. (углубленное популяционное исследование); сравнение исходов конформной и неконформной радиотерапии РПЖ.

Материалы и методы. Всего для анализа из популяционного регистра Архангельской области отобрано 1 118 записей о больных РПЖ 1–4 стадий, получавших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в период с 2016 по 2022 гг. Сведения о деталях патоморфологического исследования и ДЛТ извлекали путем совмещения базы данных популяционного регистра с базами данных патологоанатомического отделения и госпитального регистра Архангельского онкологического диспансера. Выживаемость без биохимического прогрессирования (ВББП) оценивали актуарным методом с оценкой 1- и 5-летней выживаемости и лог-ранговым методом для сравнения выживаемости в подгруппах. Для оценки степени влияния на опухолеспецифическую выживаемость прогностических факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Cox.

Результаты. Общая и РПЖ-специфическая 5-летняя выживаемость в когорте составила 71,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,8–75,3 %) и 91,1 % (95 % ДИ 87,6–93,6 %), соответственно. К моменту анализа у 145 больных был выявлен биохимический рецидив. Пятилетняя ВББП составила 81,2 % (95 % ДИ 77,8–84,1 %). В многофакторной регрессионной модели ВББП Cox после поправки на все изучаемые факторы значимое влияние на прогноз оказывают стадия (ОР при II–IV стадиях 5,28, $p = 0,019$), группа риска (при промежуточном и высоком риске ОР 3,83, $p = 0,033$ и 4,67, $p = 0,015$) и группа Глисон (ОР 3,50

Aim. Assessment of prognostic factors for survival in prostate cancer (PC) patients after external beam radiation therapy (EBRT) from 2016 to 2022 (an in-depth population study); comparison of outcomes of conformal and non-conformal radiotherapy for PC.

Materials and Methods. A total of 1 118 records of stage 1-4 PC patients who received EBRT between 2016 and 2022 were selected for analysis from the population registry of the Arkhangelsk region. Details of pathomorphological examination and EBRT were extracted by combining the population registry database with the databases of the pathology department and hospital registry of the Arkhangelsk Oncology Dispensary. Biochemical relapse-free survival (BRFS) was assessed using an actuarial method with an assessment of 1- and 5-year survival and a log-rank method to compare survival in subgroups. A Cox proportional hazards regression model was used to assess the degree of influence of prognostic factors on cancer-specific survival.

Results. The overall and cancer-specific 5-year survival in the cohort was 71.3 % (95 % confidence interval (CI) 66.8–75.3 %) and 91.1 % (95 % CI 87.6–93.6 %), respectively. By the time of the analysis, 145 patients had a biochemical relapse. The five-year BRFS was 81.2 % (95 % CI 77.8–84.1 %). In the multivariate Cox regression model, after adjusting for all the studied factors, the prognosis is significantly influenced by the stage (HR at stage II-IV 5.28, $p = 0.019$), the risk group (with intermediate and high risk HR 3.83, $p = 0.033$ and 4.67, $p = 0.015$) and the Gleason group (HR 3.50 for groups 2–5, $p < 0.0001$) compared with

для групп 2–5, $p < 0,0001$) сравнительно с референтными I стадией, группой низкого/очень низкого риска и 1 группой Глисон. Использование конформной ДЛТ приводило к снижению риска биохимического прогрессирования на 45 % сравнительно с неконформным облучением.

Выводы. В эпидемиологическом исследовании высокого разрешения установлено, что независимыми факторами прогноза ВББП при радиотерапии по поводу локализованного РПЖ являются стадия, группа Глисон и возраст. Современная конформная радиотерапия вдвое снижает риск прогрессирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; выживаемость; популяционное исследование; факторы прогноза выживаемости

Для цитирования: Крупина М.В., Мотков А.Ю., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Факторы прогноза выживаемости больных раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии (углубленное популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 643-651. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-643-651

✉ Контакты: Крупина Марина Валериевна, marine-tomilova@yandex.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,5 млн случаев РПЖ, а 397 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 15,1 % от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого [3].

В настоящее время больных РПЖ разделяют на группы риска и на основании этого определяют подходы ведения — активно-выжидательная тактика, радикальное лечение (простатэктомия, лучевая терапия (ЛТ)), паллиативная терапия. Лучевая терапия является одним из ведущих консервативных методов лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ. В сочетании с гормонотерапией ДЛТ также применяется в лечении РПЖ с лимфогенными метастазами, а также у больных с рецидивом РПЖ после простатэктомии [4]. В лечении РПЖ применяется дистанционная (2D, 3D-конформная, ЛТ с модуляцией интенсивности, протонная, нейтронная), внутритканевая ЛТ (брахитерапия), а также их сочетания (сочетанная ЛТ). Внедрение в практику современного радиотерапевтического оборудования, улучшение планирования и подведение оптимальной дозы ЛТ позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие органы и ткани. Использование лучевой терапии связано с более благоприятными показателями опухолеспецифической выживаемости, по сравнению с наблюдением у больных РПЖ высокого риска [5], в т. ч. пожилых больных [6].

the reference stage I, low/very low risk group and Gleason group 1. The use of conformal EBRT led to a 45 % reduction in the risk of biochemical progression compared with non-conformal irradiation.

Conclusion. In a high-resolution epidemiological study, stage, Gleason group and age were found to be independent prognostic factors of BRFS in radiotherapy for localized PC. Modern conformal radiotherapy halves the risk of progression.

Keywords: prostate cancer; radiation therapy; survival; population-based research; survival prognosis factors

For Citation: Marina V. Krupina, Andrei Yu. Motkov, Tatiana N. Trofimova, Mikhail Yu. Valkov. Factors of prognosis of survival of patients with prostate cancer after radical external-beam radiotherapy (in-depth population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 643-651. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-643-651

В целом выживаемость при РПЖ высокая. При локализованном РПЖ показатели 5-летней выживаемости в клинических исследованиях приближаются к 100 % [7–9]. Популяционные оценки более скромные, уровни относительной (нетто-) выживаемости в экономически развитых странах выше 90 %, в менее развитых странах — 60–80 %, по данным исследования CONCORD-3, в России в 2010–2014 гг. 5-летняя нетто-выживаемость при РПЖ составляла 79 % [10].

Факторы прогноза выживаемости больных РПЖ, такие как стадия, возраст, уровень простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови до начала лечения, оценка Глисон, вид лечения оценены во многих клинических исследованиях [11–13]. Однако недостатком клинических исследований является слабая мощность выборки для статистического анализа. Кроме того, выборка может оказаться нерепрезентативной, т. к., как правило, включает отобранных больных, получающих лучшее доступное лечение.

Популяционные регистры рака позволяют оценивать выживаемость на уровне всей популяции больных определенным видом рака. При этом набор факторов прогноза выживаемости в них ограничен и представлен, как правило, возрастом, местом проживания больных, стадией, иногда — морфологией, видом лечения, в то время как определенные клинические данные, детали лечения на популяционном уровне недоступны [14]. Решением является совмещение баз данных популяционных регистров с госпитальными и патологическими в рамках эпидемиологических исследований высокого разрешения (high resolution studies [15]) или углубленных эпидемиологических исследований.

В РФ углубленного анализа факторов прогноза выживаемости при РПЖ после дистанционной ЛТ на основе данных ракового регистра ранее опубликовано не было. Тем не менее данный анализ особенно важен, т. к. позволит оценить и усовершенствовать качество организации онкологической помощи при РПЖ и определить группы больных, нуждающихся в улучшении доступа к квалифицированному лечению. Цель исследования — провести оценку факторов прогноза выживаемости при РПЖ у больных, получавших ЛТ в 2016–2022 гг., на основе совмещения данных популяционного канцер-регистра Архангельской области (АОКР) с базами данных госпитального и патологоанатомического регистров (эпидемиологическое исследование высокого разрешения). Другой целью нашего анализа является сравнение исходов конформной и неконформной радиотерапии РПЖ.

Материалы и методы

На проведение исследования получено одобрение комитета по этике Северного государственного медицинского университета (выписка из протокола заседания локального этического комитета № 05/06-18).

Характеристика наблюдений:

Из электронной базы данных АОКР, который находится на базе ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД), были извлечены деперсонифицированные данные о больных локализованным РПЖ, получавших ЛТ в 2016–2022 гг. Включали также больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы (N1M0, стадия IVA), которым наряду с системным лечением (гормонотерапия +/- химиотерапия), согласно клиническим рекомендациям [4], проводилась локо-регионарная радиотерапия. Переменные для анализа включали идентификационный номер в регистре, полную дату рождения, место жительства (город/село), дату установления диагноза, стадию. Чтобы избежать разночтений между действовавшими в период анализа 7 и 8 редакциями TNM, использовали разделение на 1, 2, 3, и 4 стадию. Для оценки выживаемости извлекали также сведения о дате начала ЛТ, дате и причине смерти.

Из госпитальной базы данных «Самсон» и патологоанатомической базы данных АКОД извлечены и совмещены по уникальному идентификатору дополнительные данные — вид лучевой терапии (неконформная, конформная), данные о гормонотерапии, оценка по Глисон, уровни ПСА (до ЛТ, после ЛТ), доза ЛТ, дата биохимического рецидива (БХР). Были отобраны только больные, получившие радикальную мелкофракционную ЛТ до суммарной очаговой дозы не

менее 68 Гр, подведенной при дистанционном облучении, либо ее эквивалента при проведении стереотаксической радиотерапии, в т. ч. и протонной терапии. Дополнительно, с учетом данных о стадии, исходного уровня ПСА и Глисон была сформирована переменная «Группа риска», включавшая значения «очень низкий/низкий», «промежуточный» и «высокий/очень высокий».

По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивали по 5-балльной шкале: 1 балл — наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — наиболее низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, выделяли наиболее распространенную гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получали сумму Глисона. Классификация Глисона имеет особое прогностическое значение для оценки результатов лечения РПЖ [4].

Методы анализа выживаемости. Всего для анализа отобрано 1 118 записей о больных РПЖ 1–4 стадий, получавших ДЛТ в период с 2016 по 2022 гг. Мы оценивали выживаемость до биохимического рецидива — промежуток времени между датой начала ЛТ и датой выявления биохимического рецидива, доступной в госпитальной базе данных. Выбор даты начала ЛТ вместо даты морфологического подтверждения РПЖ был обусловлен торпидным течением заболевания у значительной части больных и частым выбором активного наблюдения вместо лечения в таких случаях. Согласно классификации Феникс (Phoenix, надир+2), биохимическим рецидивом считают повышение уровня ПСА на 2 нг/мл и более по отношению к минимальному значению, достигнутому в процессе проведения лучевой терапии (к надире) [16]. Выживаемость оценивали актуарным методом с оценкой 1- и 5-летней выживаемости и лог-ранговым методом для сравнения выживаемости в подгруппах. Для оценки степени влияния на опухолеспецифическую выживаемость прогностических факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Сох. Все значения рассчитывали с 95 % доверительным интервалом (ДИ), статистически значимыми различия считались при показателе $p < 0,05$. Анализ проведен с помощью статистического пакета Stata 15, StataCorpLLC.

Результаты

Исходные характеристики больных анализируемой популяционной когорты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики больных раком предстательной железы. Данные Архангельского областного канцер регистра 2016-2022 гг.

Table 1. Baseline characteristics of patients with PC. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry 2016-2022

Характеристика Characteristics	N	%
<i>Возраст</i> <i>Age</i>		
50-59 лет 50-59 years	76	6,8
60-69 лет 60-69 years	401	35,9
70-79 лет 70-79 years	580	51,9
80 лет и старше 80 years and older	61	5,5
<i>Место проживания</i> <i>Place of residence</i>		
Город Urban	857	76,7
Село Rural	261	23,3
<i>Стадия</i> <i>Stage</i>		
1	221	19,8
2	588	52,6
3	231	20,7
4	78	7,0
<i>Группа Глисон</i> <i>Gleason score</i>		
1 (3+3)	172	15,4
2 (3+4)	300	26,8
3 (4+3)	37	3,3
4 (4+4)	437	39,1
5 (4+5, 5+4, 5+5)	129	11,5
Неизвестно unknown	43	3,9
<i>Группы риска</i> <i>Risk group</i>		
Очень низкий/низкий Very low/low	118	10,6
Промежуточный Intermediate	281	25,1
Высокий/очень высокий High/very high	713	63,8
Неизвестна Unknown	6	0,5
<i>Вид ДЛТ</i> <i>Type of radiotherapy</i>		
3D-конформная и интенсивно-модулированная 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy	445	39,8
Неконформная Nonconformal	650	58,1
Неизвестно Unknown	23	2,1
<i>Гормонотерапия</i> <i>Hormone therapy</i>		
Проведена Conducted	851	76,1
Нет сведений о проведении No information about conducting	267	23,9

Средний возраст больных составил 68,9 лет. У большинства больных определялась локализованная стадия РПЖ, признаки распространения за пределы капсулы выявлены у 21 % больных, метастазы в регионарные лимфоузлы малого таза у 7 %. Опухоли более половины больных из анализируемой когорты имели морфологические характеристики агрессивного процесса, отнесенными в 4–5 группы Глисон, треть больных была отнесена в группу высокого риска. Подавляющее большинство больных получили дистанционную радиотерапию неконформным пучком либо трехмерную конформную/модулированную по интенсивности радиотерапию. Семь больных, облученных методами брахитерапии (n = 2), протонной терапии (n = 2) и стереотаксической терапии (n = 3) отнесены в группу конформной/ модулированной по интенсивности радиотерапии.

Общая и РПЖ-специфическая 5-летняя выживаемость в когорте составила 71,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,8–75,3 %) и 91,1 % (95 % ДИ 87,6–93,6 %) соответственно. К моменту анализа у 145 больных был выявлен биохимический рецидив. Пятилетняя выживаемость без биохимического прогрессирования (ВББП) составила 81,2 % (95 % ДИ 77,8–84,1 %). Распределение 5-летней ВББП в зависимости от исходных факторов прогноза представлено в табл. 2.

Вероятность биохимического рецидива была связана со стадией и определяющими ее факторами. Пятилетняя ВББП варьировала от 97,2 % при I стадии до 48,7 % при IV стадии, от 92,7 % в группе Глисон 1 до 60,9 % в группе 5, от 96,9 % в прогностической группе очень низкого/низкого риска до 74,6 % в группе высокого/очень высокого риска (p < 0,0001). Выживаемость больных, получавших конформную ЛТ и не получавших гормонотерапию в нескорректированной модели была достоверно выше, чем у тех, кто получал неконформную ЛТ и гормонотерапию. Место жительства больных и возраст не влияли на прогноз.

Результаты многофакторного регрессионного анализа выживаемости представлены в табл. 3.

В многофакторной регрессионной модели ВББП Соx после поправки на все изучаемые факторы значимое влияние на прогноз сохранили стадия (ОР при II–IV стадии 5,28, p = 0,019), группа риска (при промежуточном и высоком риске ОР 3,83, p = 0,033 и 4,67, p = 0,015) и группа Глисон (ОР 3,50 для групп 2–5, p < 0,0001) сравнительно с референтными I стадией, группой низкого/очень низкого риска и 1 группой Глисон. Риск биохимического прогрессирования у больных моложе 60 лет был существенно выше, чем у больных более старшего

Таблица 2. Показатели выживаемости больных раком предстательной железы, получавших радикальную лучевую терапию без биохимического рецидива в зависимости от факторов прогноза. Данные Архангельского областного канцер регистра 2016-2021 гг.

Table 2. Survival rates of PC patients after radical RT without biochemical recurrence according to prognostic factors. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry 2016-2021

Характеристика Characteristics	Пятилетняя ВББП % (95% ДИ) Five-year BRFS % (95% CI)	P
<i>Стадия</i> <i>Stage</i>		
1	97,2 (89,2-99,3)	< 0,0001
2	86,8 (82,8-89,9)	
3	72,8 (65,0-79,2)	
4	48,7 (32,5-63,1)	
<i>Место проживания</i> <i>Place of residence</i>		
Город Urban	78,3 (70,5-84,2)	0,369
Село Rural	82,1 (78,3-85,3)	
<i>Возраст</i> <i>Age</i>		
50-59 лет 50-59 years	67,6 (32,6-87,3)	0,41
60-69 лет 60-69 years	81,5 (74,4-86,8)	
70-79 лет 70-79 years	81,8 (77,5 (85,4)	
80 лет и старше 80 years and older	81,1 (65,0-90,3)	
<i>Группа Глисон</i> <i>Gleason score</i>		
1 (3+3)	92,7 (86,3-96,2)	<0,0001
2 (3+4)	82,9 (76,1-87,9)	
3 (4+3)	78,5 (59,9-89,2)	
4 (4+4)	78,6 (71,2-84,3)	
5 (4+5, 5+4, 5+5)	60,9 (48,9-70,9)	
<i>Группы риска</i> <i>Risk group</i>		
Очень низкий/низкий Very low/low	96,9 (90,8-99,0)	<0,0001
Промежуточный Intermediate	88,1 (82,3-92,1)	
Высокий/очень высокий High/very high	74,6 (69,5-78,9)	
<i>Вид ДЛТ</i> <i>Type of radiotherapy</i>		
3D-конформная и интенсивно-модулированная 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy	87,2 (81,1-91,5)	0,004
Неконформная Nonconformal	78,0 (73,7-81,7)	
<i>Гормонотерапия</i> <i>Hormone therapy</i>		
Проведена Conducted	78,7 (74,7-82,1)	0,005
Нет сведений о проведении No information about conducting	91,8 (86,7-95,0)	

Примечание: ВББП — выживаемость без биохимического прогрессирования
Note. BRFS — biochemical relapse-free survival.

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного анализа выживаемости без биохимического прогрессирования больных раком предстательной железы (регрессия Cox). Данные Архангельского областного канцер регистра, 2016-2022 гг.
Table 3. Results of single-factor and multivariate analysis of BRFS of PC patients (Cox regression). Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2016-2022

Фактор Factor	Отношение рисков, ОР (95 % ДИ) Hazard ratio, HR (95 % CI)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
<i>Возраст</i> <i>Age</i>		
50-59 лет 50-59 years	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
60-69 лет 60-69 years	0,58 (0,30-1,14)	0,65 (0,33-1,28)
70-79 лет 70-79 years	0,61 (0,32-1,15)	0,65 (0,34-1,25)
80 лет и старше 80 years and older	0,71 (0,29-1,73)	0,59 (0,24-1,47)
<i>Место проживания</i> <i>Place of residence</i>		
Город Urban	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
Село Rural	1,19 (0,82-1,71)	1,04 (0,72-1,52)
<i>Группа Глисон</i> <i>Gleason score</i>		
1 (3+3)	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
2 (3+4)	2,53 (1,25-5,10)	1,86 (0,89-3,88)
3 (4+3)	3,64 (1,44-9,23)	2,46 (0,95-6,42)
4 (4+4)	3,01 (1,53-5,96)	1,91 (0,92-3,96)
5 (4+5, 5+4, 5+5)	7,33 (3,64-14,74)	3,51 (1,57-7,82)
<i>Стадия</i> <i>Stage</i>		
1	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
2	3,42 (0,84-13,99)	2,71 (0,35-21,28)
3	7,34 (1,80-30,32)	4,05 (0,50-32,76)
4	16,55 (3,92-69,77)	10,58 (1,29-86-79)
<i>Группы риска</i> <i>Risk group</i>		
Очень низкий/низкий Very low/low	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
Промежуточный Intermediate	4,22 (1,28-13,96)	3,83 (1,11-13,21)
Высокий/очень высокий High/very high	8,77 (2,78-27,61)	4,67 (1,35-16,23)
<i>Вид ДЛТ</i> <i>Type of radiotherapy</i>		
Неконформная Nonconformal	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
3D-конформная и интенсивно-модулированная 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy	0,56 (0,38-0,83)	0,55 (0,37-0,83)
<i>Гормонотерапия</i> <i>Hormone therapy</i>		
Проведена Conducted	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	
Нет сведений о проведении No information about the conduct	2,04 (1,23-3,39)	1,12 (0,66-1,91)

возраста как в однофакторной (на 41–72 %), так и многофакторной (на 54–69 %) моделях, но эти различия не достигли статистической значимости в связи с недостаточным числом больных в референтной группе. Поправка на другие факторы оставила статистически значимым более низкий риск (на 45 %) биохимического прогрессирования у больных, получавших конформную радиотерапию.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые в России на основе совмещения баз данных популяционного регистра рака и госпитально-патологоанатомических баз данных проведен углубленный эпидемиологический анализ факторов прогноза выживаемости при РПЖ. На российской популяции подтверждено, что, наряду со стадией, группа Глисон оказывает независимое влияние на прогноз ВББП: риск прогрессирования у больных с 2–5 группами Глисон выше в 1,8–3,5 раза, по сравнению с Глисон 3 + 3. Несмотря на то, что у больных в возрасте старше 60 лет риск биохимического прогрессирования был на 35 % ниже сравнительно с более молодыми больными, это различие не достигло статистической значимости. Также впервые на популяционном уровне в России было показано, что конформная ЛТ улучшает 5-летнюю выживаемость без признаков биохимического рецидива на 9 %, со снижением риска биохимического прогрессирования на 45 % ($p = 0,005$).

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Так, в популяционном исследовании M. Bandini, по данным американской базы данных SEER, показано, что проведение специфического лечения, в т. ч. ЛТ, обеспечивает более высокую выживаемость у пожилых больных с локализованным РПЖ группы Глисон 2–5, по сравнению с тактикой без использования локального лечения [6]. В популяционном исследовании Nervas et al. и соавт., по данным многоцентровой испанской базы данных RECAP, были проанализированы долговременные исходы 1 754 больных РПЖ промежуточного риска после дистанционной ЛТ в сочетании или без андроген-депривационной терапией (АДТ). Пациенты с неблагоприятными характеристиками риска имели значительно более низкие показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости. Доза лучевой терапии ≥ 74 Гр была значимым предиктором исхода лечения. В отличие от нашего анализа, гормональная терапия была также связана с улучшением прогноза [17].

В популяционном исследовании F. Abdollah, включавшем 68 797 больных локализованным

РПЖ, установлено, что ЛТ улучшает РПЖ-специфическую, по сравнению с наблюдением у больных высокого риска, и не влияет на выживаемость у больных низкого и умеренного риска [5]. В исследовании М.А. Шабанова, включавшем 53 больных РПЖ, установлено, что безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РПЖ, получавших конформную ЛТ, 4 и 5 групп Глисон достоверно ниже, чем 1–3 групп (44,4 % и 100 % соответственно) [13]. В исследовании Р.Д. Андреевой, включавшем 2 535 больных локализованным РПЖ, показано, что опухоли с меньшим индексом Глисона выступают независимым фактором в пользу лучшей выживаемости, а с увеличением исследуемого показателя прогноз заболевания ухудшается [19].

В нашем исследовании отбор больных для анализа был ограничен минимальной дозой 68 Гр, либо ее эквивалента. Однако среди больных, получавших модулированную по интенсивности/конформную терапию доля облученных в суммарной дозе 74 Гр и более была выше — 14 % против 9 %, сравнительно с получившими неконформное облучение. В популяционном исследовании J. Oh и соавт., включавшем 568 больных РПЖ промежуточного и высокого риска, получавших ДЛТ и брахитерапию низкой мощности дозы, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости были выше, а риск метастазирования ниже, чем у больных, которым брахитерапия была не показана в связи с высоким риском осложнений [18]. Это подтверждает важность подведения высокой локальной дозы к первичной опухоли для обеспечения высокого уровня биохимического контроля, что возможно только при использовании конформных методик облучения. С другой стороны, в исследовании NRG Oncology RTOG 0126 [20] повышение локальной дозы с 70,2 до 79,2 Гр, несмотря на улучшение биохимического контроля и снижение частоты отдаленных метастазов у больных локализованным РПЖ, при медиане наблюдения 8,4 года не привело к улучшению общей выживаемости.

Преимуществами нашего исследования являются большая мощность и репрезентативность выборки больных РПЖ, а также использование в анализе выживаемости клинических данных, извлеченных из госпитальной и патологоанатомической баз данных, недоступных в популяционном раковом регистре. Однако и в госпитальной базе данных некоторые клинические данные также недоступны. Так, в совмещенной базе данных нашего исследования мало сведений о сопутствующих заболеваниях, детальных данных о гормонотерапии, видах хирургического лечения, а также осложнениях лечения, что характерно для ретроспективных анализов.

Учитывая то, что конформная лучевая терапия главным образом дает преимущество в распределении дозы, что приводит к уменьшению лучевой нагрузки на здоровые ткани, окружающие мишень, необходимы дальнейшие анализы для объяснения столь существенного улучшения показателей биохимического контроля опухоли, полученного в нашем исследовании при этом подходе. Мы планируем привлечение данных о сопутствующей патологии (медицинские заключения неонкологических клиник) больных нашей когорты из регионального Медицинского информационно-аналитического центра для изучения влияния этого фактора на прогноз.

Заключение

В эпидемиологическом исследовании высокого разрешения установлено, что современная трехмерная конформная радиотерапия при локализованном РПЖ дает преимущество в выживаемости без биохимического прогрессирования сравнительно с неконформным облучением. Требуются дальнейшие исследования для объяснения возможных причин. Другими независимыми факторами прогноза ВББП являются стадия, группа Глисон, возраст.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

На проведение исследования получено одобрение комитета по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания локального этического комитета № 05/06-18).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (extract from the minutes of the meeting of the local ethics committee No. 05/06-18).

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Крупина М.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста рукописи; Мотков А.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Трофимова Т.Н. — окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

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

Authors' contributions

Krupina M.V. — developed the research design, obtained data for analysis, analyzed the data obtained, reviewed publications on the topic, and wrote the text of the manuscript;

Motkov A.Y. — obtained data for analysis, analyzed the data obtained, reviewed publications on the topic, and wrote the text of the manuscript;

Valkov M.Y. — contributed to the development of the research design, obtained data for analysis, analyzed the data obtained, wrote the text of the manuscript, and provided final approval of the version to be published;

Trofimova T.N. — provided final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global cancer observatory. WHO IARC.-URL: <https://gco.iarc.fr/> (18.02.2024).
2. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(12): a030361.-DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. Заболеваемость и смертность. М.: 2022: 252. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021. Morbidity and mortality. M.: 2022: 252. (In Rus)].
4. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Российское общество урологов. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии. 2021. [Clinical recommendations. Prostate cancer. The Russian Society of Urologists. Association of Oncologists of Russia. The Russian Society of Oncurologists. Russian Society of Clinical Oncology. 2021. (In Rus)].
5. Abdollah F., Sun M., Schmitges J. Competing-risks mortality after radiotherapy vs. observation for localized prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(1): 95-103.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.034>.
6. Bandini M., Pompe R.S., Marchioni M. Radical prostatectomy or radiotherapy reduce prostate cancer mortality in elderly patients: a population-based propensity score adjusted analysis. *World J Urol.* 2018; 36(1): 7-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2102-9>.
7. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ пятилетних результатов. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(4): 404-412.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412>. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. Brachytherapy of prostate cancer as a source of high dose rate in monotherapy mode: an analysis of five-year results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(4): 404-412.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412>. (In Rus)].

8. Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Вазенин И.А. Эффективность применения лучевых методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы в условиях одного стационара. *Онкоурология*. 2017; 13(2): 74-78.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78>. [Kipriyanov E.A., Karnauh P.A., Vazhenin I.A. The effectiveness of radiotherapy in patients with localized prostate cancer in a single hospital setting. *Oncourology*. 2017; 13(2): 74-78.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78>. (In Rus)].
9. Wang Y., Gieschen H., Greenberger M. Survival after robotic-assisted prostatectomy for localized prostate cancer: an epidemiologic study. *Ann Surg*. 2021; 274(6): e507-e514.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003637>.
10. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. CONCORD Working Group. 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; 17; 391(10125): 1023-1075.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
11. Жаринов Г.М., Зимин А.А., Самойлова К.А. Выживаемость больных раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии и низкоинтенсивной фототерапии ближним инфракрасным светом. *Вопросы онкологии*. 2011; 57(4): 457-461. [Zharinov G.M., Zimin A.A., Samoilova K.A. Survival of patients with prostate cancer after remote radiation therapy and low-intensity phototherapy with near infrared light. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2011; 57(4): 457-461. (In Rus)].
12. Wallis C.J.D., Saskin R., Choo R. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *EurUrol*. 2016; 70(1): 21-30.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.010>.
13. Шабанов М.А., Потапова А.В., Гладилина И.А. Морфологические факторы риска прогрессирования у больных раком предстательной железы после лучевой терапии. *Урология*. 2020; 1: 68-75.-DOI: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.68-74>. [Shabanov M.A., Potapova A.V., Gladilina I.A. Morphological risk factors for progression in patients with prostate cancer after radiation therapy. *Urology*. 2020; 1: 68-75.-DOI: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.68-74>. (In Rus)].
14. Pearlstein K.A., Basak R., Chen R.C. Comparative effectiveness of prostate cancer treatment options: limitations of retrospective analysis of cancer registry data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(5): 1053-1057.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.08.001>.
15. Fowler M., Davies L., Oberst S. European Groundshot-addressing Europe's cancer research challenges: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2023; 24(1): 11-56.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00540-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00540-X).
16. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H.Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(4): 965-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
17. Hervás A., Pastor J., González C. Outcomes and prognostic factors in intermediate-risk prostate cancer: multi-institutional analysis of the Spanish RECAP database. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(7): 900-909.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02000-y>.
18. Oh J., Morris W.J., Spadinger I. After ASCENDE-RT: Biochemical and survival outcomes following combined external beam radiotherapy and low-dose-rate brachytherapy for high-risk and unfavourable intermediate-risk prostate cancer, a population-based analysis. *Brachytherapy*. 2022; 21(5): 605-616.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.05.002>.
19. Андреева Р.Д., Низамова Р.С., Корабельников А.С. Влияние индекса Глисона на выживаемость больных локализованным раком предстательной железы в Самарской области. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022; 12(2): 90-97.-DOI: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.2>. [Andreeva R.T., Nizamova R.S., Korabelnikov A.S. The effect of the Gleason index on the survival of patients with localized prostate cancer in the Samara region. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022; 12(2): 90-97.-DOI: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.2>. (In Rus)].
20. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncology*. 2018; 4(6): e180039.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0039>.

Поступила в редакцию / Received / 27.02.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Валериевна Крупина / Marina V. Krupina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7186-3722>.

Андрей Юрьевич Мотков / Andrei Yu. Motkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8215-6599>.

Татьяна Николаевна Трофимова / Tatiana N. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.





© Elena I. Antonova¹, Irina A. Baldueva², Anastasia V. Kunitsyna¹, Tatjana L. Nekhaeva²,
Atabeg B. Achilov¹, Anastasia K. Koroleva¹, Natalia V. Firsova¹, Sergey V. Sikharulidze³

Profiling miRNAs in Exosomes for the Development of a Diagnostic Panel for Melanoma Metastasis in Melanocyte and Melanoma Cell Line Models*

¹Ulyanovsk State Pedagogical University, Ulyanovsk, the Russian Federation

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

³Multidisciplinary Hospital «VM-Clinic», Ulyanovsk, the Russian Federation

© Е.И. Антонова¹, И.А. Балдуева², А.В. Куницына¹, Т.Л. Нехаева², А.Б. Ачилов¹,
А.К. Королева¹, Н.В. Фирсова¹, С.В. Сихарулдзе³

Профилирование miRNAs в аспекте разработки диагностической панели метастазирования меланомы кожи в модели клеточных линий меланомы

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный педагогический университет имени И.Н. Ульянова», г. Ульяновск, Российская Федерация

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

³Общество с ограниченной ответственностью «ВМ КЛИНИК», г. Ульяновск, Российская Федерация

Introduction. One possible mechanism of metastasis underlying melanoma oncogenesis involves changes in the expression profile of miRNAs. The expression pattern of miRNAs in exosomes of melanoma cell lines can be evaluated as potential biological markers for melanoma metastasis stages.

Aim. In cutaneous melanoma cell lines to determine the profile of miRNAs as potential biomarkers of melanoma metastatic stage using a panel of five miRNAs (miR-21-5p, miR-149-3p, miR-150-5p, miR-155-5p and miR-193a-5p).

Materials and Methods. The expression level of miRNAs was analysed in a skin melanoma cell line using real-time qRT-PCR. The relative expression level was calculated using the $\Delta\Delta C_t$ method with determination of the relative quantification (RQ) compared to the exogenous control. Parameters were determined depending on the passage of cultivation.

Results. Analysis of the miRNA profile of a superficial melanoma cell line as a function of cultivation time showed that the expression of miR-149-3p, miR-21-5p increased in earlier stages of cultivation and that miR-155-5p, followed by miR-150-5p, miR-193-5p, that were the main miRNAs associated with melanoma progression in later stages.

Conclusion. The analysed profile of miRNAs of a superficial spreading skin melanoma cell line as associated with melanoma progression can be proposed as diagnostic and/or prognostic biomarkers and can also be considered as potential therapeutic targets.

Keywords: melanoma; miRNA; melanocytes in vitro; diagnosis; qRT-PCR; metastasis

Введение. Один из возможных механизмов метастазирования, лежащий в основе онкогенеза меланомы представляет собой изменение экспрессии профиля miRNAs. Характер экспрессии miRNAs в клеточных линиях меланцитов меланомы оцениваются как потенциальные биологические маркеры этапов метастазирования меланомы.

Цель. Определить в клеточных линиях меланомы кожи профиль miRNAs как потенциальных биомаркеров этапов метастазирования меланомы, используя панель из пяти miRNAs (miR-21-5p - miR-149-3p - miR-150-5p - miR-155-5p - miR-193a-5p).

Материалы и методы. В клеточной линии меланомы кожи методом qRT-ПЦР в режиме реального времени анализировали уровень экспрессии miRNAs, проводили расчет относительного уровня по методу $\Delta\Delta C_t$ с определением относительной концентрации (RQ) относительно экзогенного контроля. Параметры определялись в зависимости от пассажа культивирования.

Результаты. Анализируемый профиль miRNAs клеточной линии поверхностно распространяющейся меланомы кожи, в зависимости от сроков культивирования выявил, что на более ранних сроках культивирования повышается экспрессия miR-149-3p, miR-21-5p и на более поздних в первую очередь miR-155-5p, далее miR-150-5p, miR-193-5p, как ассоциированные с прогрессированием меланомы.

Выводы. Анализируемый профиль miRNAs клеточной линии поверхностно распространяющейся меланомы кожи как ассоциированные с прогрессированием меланомы могут быть предложены в качестве диагностических и/или прогностических биомаркеров, а также могут рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Ключевые слова: меланомы; miRNA; меланциты in vitro; диагностика; qRT-ПЦР; метастазирование

* The full text of the article in Russian can be found on the issue's website

Полный текст статьи на русском языке доступен по ссылке <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-24-Comparative/2032>

For Citation: Elena I. Antonova, Irina A. Baldueva, Anastasia V. Kunitsyna, Tatjana L. Nekhaeva, Atabeg B. Achilov, Anastasia K. Koroleva, Natalia V. Firsova, Sergey V. Sikharulidze. Profiling miRNAs in exosomes for the development of a diagnostic panel for melanoma metastasis in melanocyte and melanoma cell line models. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 652-660. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-652-660

Для цитирования: Антонова Е.И., Балдуева И.А., Куницына А.В., Нехаева Т.Л., Ачилов А.Б., Королева А.К., Фирсова Н.В., Сихарулидзе С.В. Профилирование miRNAs в аспекте разработки диагностической панели метастазирования меланомы в модели клеточных линий меланоцитов меланомы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 652-660.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-652-660

✉ Contacts: Elena I. Antonova, antonov_67@mail.ru

Introduction

Skin melanoma is clinically diverse, the most aggressive and molecularly heterogeneous disease, characterized by early metastasis and its incidence is increasing worldwide. The 10-year survival rates from stage IA to IV range from 95 % to 10–15 %, respectively [1–3].

Skin melanoma is more common in the geriatric population, with a median age at diagnosis of 65 years, and is also diagnosed in adolescents and young adults between the ages of 25 and 50 years [4]. The global incidence by sex is 3.5 % in men and 2.9 % in women, with a reverse trend after the age of 40 years. Molecular alterations are characterised by hyperactivation of the PI3K/AKT and MAPK pathways, inactivation of p53 and alterations of the CDK4/CDKN2A axis [5]. UV radiation, melanocytic and dysplastic nevi are two major risk factors for skin melanoma.

One of the possible mechanisms underlying melanoma oncogenesis is the alteration of miRNA profile expression, including under the influence of UV radiation [6–8]. Present in exosomes, miRNAs are involved in intercellular cyto-communication, modulate the characteristics of melanoma neighbouring cells or directly affect the tumour niche by modifying the extracellular matrix [5, 9]. Individual miRNAs allow the differentiation of melanoma into metastatic and non-metastatic melanoma, while manifesting as oncogenes or tumor suppressors with key functions in carcinogenesis and cancer progression [7, 8, 10]. Studies indicate the existence of a unique specific expression profile of miRNAs in different tumor types and at different stages of tumor development [8]. The expression pattern of miRNAs in melanoma cell lines and clinical samples was evaluated as a biological marker for early stage melanoma in 2006 [11].

miRNAs, 22-26 nucleotides in size, belong to a class of non-coding RNAs that can regulate gene expression by recognising and specifically binding to complementary sequences in the 3'-untranslated region (3'-UTR) of miRNAs and subsequently leading to degradation and repression of translation of the target transcript and proteins. Less frequently, they interact with the 5'UTR of the coding or promoter region [6, 7, 12]. Exosome miRNAs act as regulators of cellular processes by simultaneously

modulating the expression levels of hundreds of miRNAs, thereby exhibiting pleiotropic modulation of a wide range of biological processes, including proliferation, differentiation, apoptosis and development. The ability of miRNAs to inhibit multiple targets simultaneously is being considered as a new pharmacological strategy for cancer treatment [7].

Exosomes are membrane nano-vesicles that are secreted by most cell types, including tumor cells. The biochemical composition of exosomes including miRNAs appears to be the 'molecular profile' of the cells secreting them. Exosomes of tumor origin can be considered as natural and biologically stable complexes of molecular tumor markers [13]. In particular, the role of the miRNA miR-193a-3p in cutaneous melanoma has only been partially investigated [7]. During RNA biogenesis, two mature miRNAs are formed from pre-miR-193a: miR-193a-3p and miR-193a-5p. Both are expressed in all tissues under physiological conditions [13] and their regulation is disrupted in various types of cancer, where they manifest as tumor suppressors or oncogenes. miRNA miR-21-5p is involved in the regulation of PTEN, PDCD4, BTG2 levels and is associated with various pathological conditions, including neo-oncogenesis [14–16]. High level of miR-21-5p expression is a negative predictor of survival in various forms of cancer [12]. An important role of miR-21-5p in cell proliferation, tumor progression [17], and functionally increases the invasiveness of melanoma cells [18] has been noted. miR-155 play an important role in various physiological and pathological processes, in the control of angiogenesis in melanoma [19, 20] inhibiting glycolysis and ATP formation [5, 9]. The p53-sensitive miR-149-3p plays a major role in the process of cell migration [21].

In vitro 3D models of melanoma melanocytes allow us to study tumor oncogenesis in a micro-environment closer to that in vivo. Analysis of melanoma melanocytes provides an opportunity to directly analyze the miRNA spectrum directly isolated from tumors and thus simulate different stages of the metastatic process. The data obtained will optimize the development of therapies targeting specific stages of metastasis to improve clinical response rates and overall survival of patients. The miRNA panel analyzed in this work is considered as potential diagnostic markers or targets for future

therapies. Understanding the important role of miRNAs in melanoma progression will facilitate the development of targeted therapy using miRNAs that interact with the most important regulatory pathways of melanoma development and progression — MAPK/ERK and PI3K/PTEN/Akt [22, 23].

Therefore, the aim of our work was to determine the profile of exosome miRNAs as potential biomarkers of melanoma metastasis stages in melanoma melanocyte cell lines using a panel of five miRNAs: miR-21-5p, miR-149-3p, miR-150-5p, miR-155-5p, miR-193a-5p.

Materials and Methods

Comparative analyses were performed in an *in vitro* model. The biological material was human skin melanoma cell lines obtained from six patients with superficial spreading melanoma (SSM). Primary culture was obtained using a 2.0 × 5.0 cm skin flap explant method with the informed consent of each patient during routine surgery (VM-Clinic Multidisciplinary Hospital, Ulyanovsk). All works were performed according to the Freshney's protocol [24]. To obtain primary culture the explant was mechanically and chemically dispersed, then the cell suspension was placed in Petri dishes (TRR, Switzerland) and 25 cm² vials (TRR, Switzerland) with nutrient medium (RPMI-1640 (Paneco, Russia) with 10 % calf embryo serum (NuClone, USA), gentamicin (Paneco, Russia). Incubation was performed in a CB-53 multi-gas incubator (BINDER GmbH, Germany), at +37 °C, CO₂ 5 %. Cell sedimentation was performed on an Allegra X-30R centrifuge (Beckman Coulter, Germany). For subculturing, monolayer cells were transferred into suspension with trypsin-EDTA solution (PanEco) and dispersed into new vials and Petri dishes at a concentration of 200 ths/ml per 1 vial/Petri dish. Cell counting was performed using an automatic cell counter (BioRad, USA) with preliminary staining with trypan blue. The growth of cell lines was monitored using an inverted fluorescence microscope 'Axio Vert. A1 FL' with digital color video camera AxioCam 105 (Carl Zeiss, Germany). Cell lines were obtained from six patients with a confirmed diagnosis of superficial spreading melanoma (SSM). The cell lines of melanocytes from pigmented nevus served as controls.

For a single PCR assay, the required number of cells is 10⁴–10⁶/1 ml. The mirVana miRNA Isolation Kit (Ambion/Thermo Scientific, Germany) was used to isolate total cell culture miRNA. For this purpose, melanocyte cell lines were pre-eluted from the vial with 0.25 % trypsin-Versen solution, washed with chilled 1xPBS solution. Before adding lysis buffer to the cell suspension, 1 µl. 0.05 µM of cel-miR-39-3p solution was added for each 10⁶

cells/ml as an internal control. The resulting total miRNA preparation was further extracted into 1.5 ml Eppendorf tubes and stored at -80 °C.

TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, Germany) was used for reverse transcription. TaqMan Fast Advanced Master Mix (Thermo Scientific, Germany), TaqManTM Advanced miRNA Assay Kit (Thermo Scientific, Germany) miR-21-5p, miR-149-3p, miR-150-5p, miR-155-5p, miR-193a-5p were used for real-time qRT-PCR. A single Ct value of 0.1 (qPCRsoft 3.0 software) was chosen for all samples according to the manufacturer's instructions as an indicator of the expression level of the analysed miRNAs. The value of Δ Ct corresponding to the number of cycles at which the fluorescence curve crossed the given background level was determined. Each experiment was performed in two process repeats with further calculation of the average value of Δ Ctsr. The relative level was calculated using the $\Delta\Delta$ Ct method with determination of the relative concentration of miRNA (RQ) relative to the exogenous control [25]. The nucleotide sequences of the analysed miRNAs (tab. 1) were obtained from the miRBase database (www.mirbase.org).

Table 1. Nucleotide sequences of the analyzed miRNAs

miRNAs	Nucleotide sequence
miR-155-5p	UUAAUGC UAAUCGUGAUAGGGGUU
miR-149-3p	AGGGAGGGACGGGGCUGUGC
miR-150-5p	UCUCCCAACCCUUGUACCAGUG
miR-193a-5p	AACUGGCCUACAAAGUCCAGU
miR-21-5p	AUGCUUAUCAGACUGAUGUUGA

qRT-PCR analysis was performed by real-time endpoint on a CFX96 Touch amplifier (Bio-Rad Laboratories, USA).

Statistical processing. Prism 8.0.1 (Graphpad, USA) was used to process the obtained data. The Shapiro-Wilk (SW) method was used to determine the normality of data distribution. Since the p value (SW) is greater than 0.05, the null hypothesis of normal data distribution was accepted and parametric methods were used for statistical processing. At the initial stage of analyzing the obtained quantitative data, descriptive statistics methods were used; the mean (Mean) and standard deviation (Sd) were calculated for each sample. The statistical significance of differences in values was assessed using Student's t-test. Multiple pairwise comparisons of Δ Ctsr of each investigated miRNA from 1st to 6th passages were performed using Tukey's test. When testing statistical hypotheses, differences at the critical significance level of p < 0.05 were considered reliable.

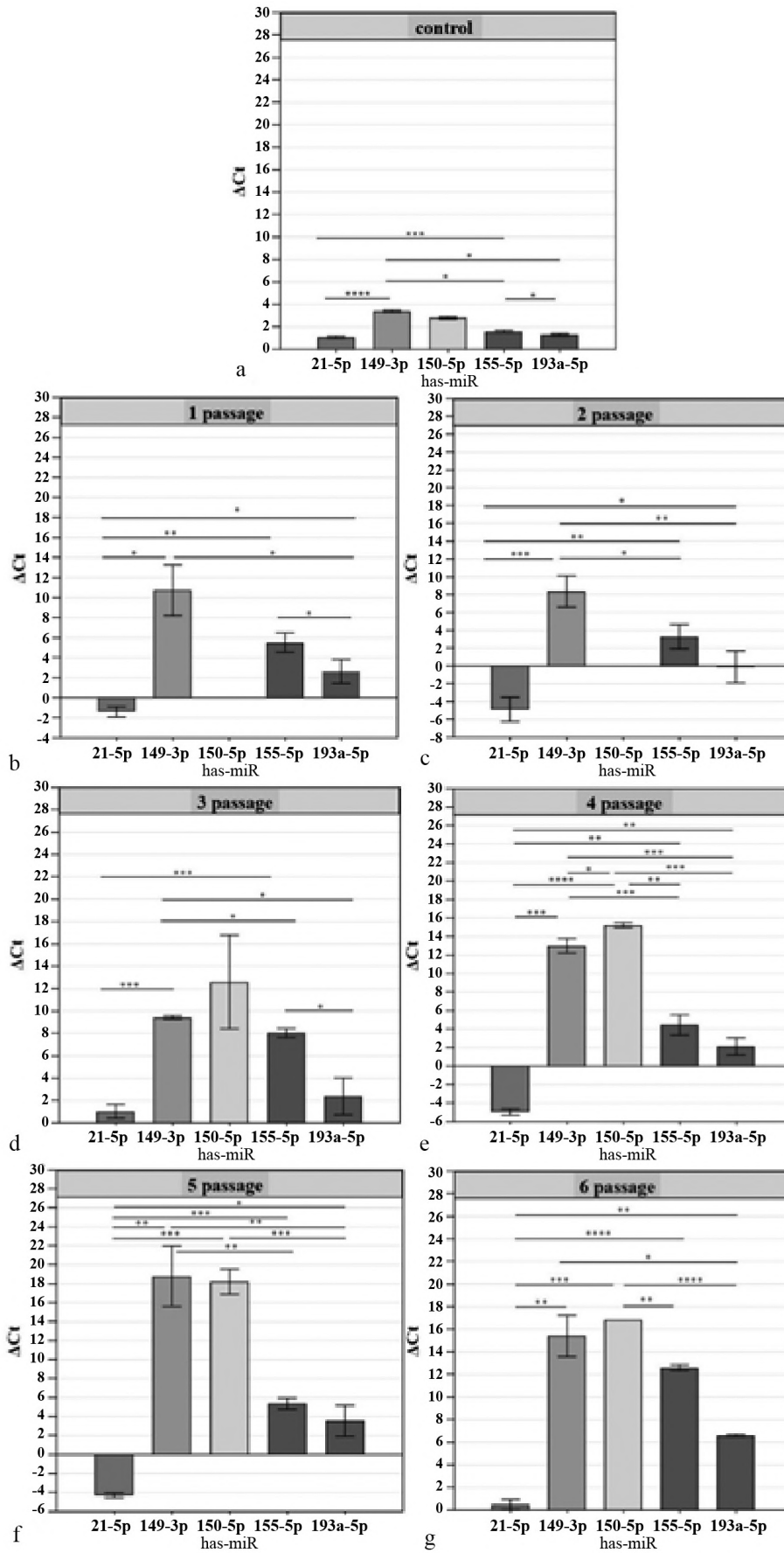


Fig. 1. ΔC_t values of miRNAs expression level in melanoma melanocyte cell line from the first to the sixth passage of cultivation by real-time qRT-PCR

Results

First Passage. The profile of the analyzed miRNA species revealed that miR-149-3p had the highest ΔCt in the analyzed miRNA panel (fig. 1), while miR-193a-5p had the lowest. However, no expression of miR-150-5p was detected.

Second passage. The nature (fig. 1) of the indicators of the analyzed panel of miRNA exosomes of second and first passage melanoma melanocytes show similar ΔCt values, with the only difference that the expression level of miR-149-3p and miR-155-5p is slightly lower, in contrast to the expression level of miR-21-5p, the expression level of which is increased.

Third passage. A distinctive feature is the registration of miR-150-5p expression (fig. 1), which exhibits the highest levels among all analyzed miRNAs in this passage.

The ΔCt values of miR-149-3p and miR-155-5p are slightly lower (in contrast to the previous

passages), with the lowest ΔCt values noted for miR-193a-5p.

Fourth passage. Also, as in the third passage (fig. 1), a high level of miRNA expression of miR-150-5p and miR-149-3p is observed, with the lowest ΔCt values of miR-193a-5p.

Fifth passage. The highest expression levels (fig. 1) were still observed for miR-150-5p and miR-149-3p. Lower expression of ΔCt miR-155-5p. Within this passage, miR-21-5p and miR-193a-5p showed the lowest expression level.

Sixth passage. In contrast to the fifth passage, in addition to high expression levels (fig. 1) of miR-150-5p, miR-149-3p, high expression levels of miR-155-5p were observed. Also, a distinctive feature of this passage is a pronounced increase in the expression of miR-193a-5p in comparison with other passages.

In relation to the control parameters (melanocytes of pigmented nevus), the intergroup comparison revealed (fig. 2) a significant increase in the

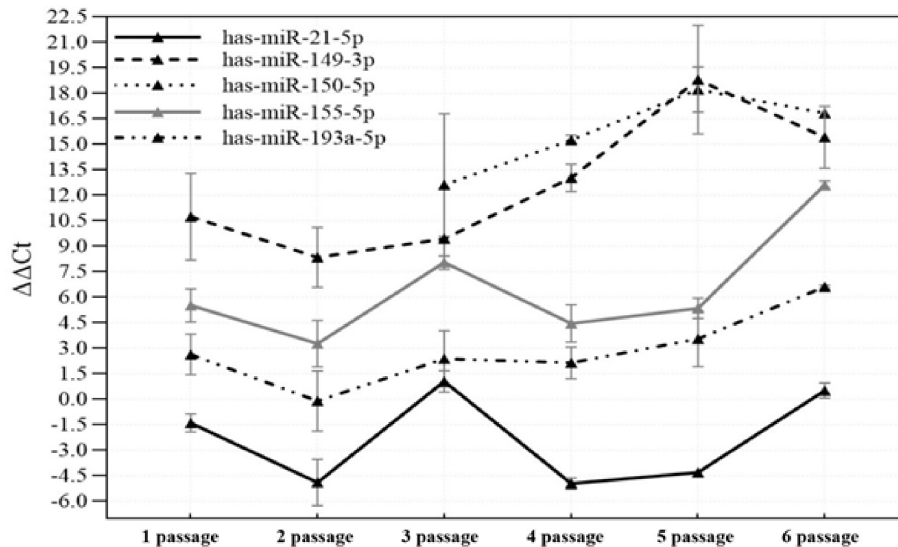


Fig. 2. Intergroup analysis of the relative expression level ($\Delta\Delta\text{Ct}$) of the panel of miRNAs analyzed, from the first to the sixth passage

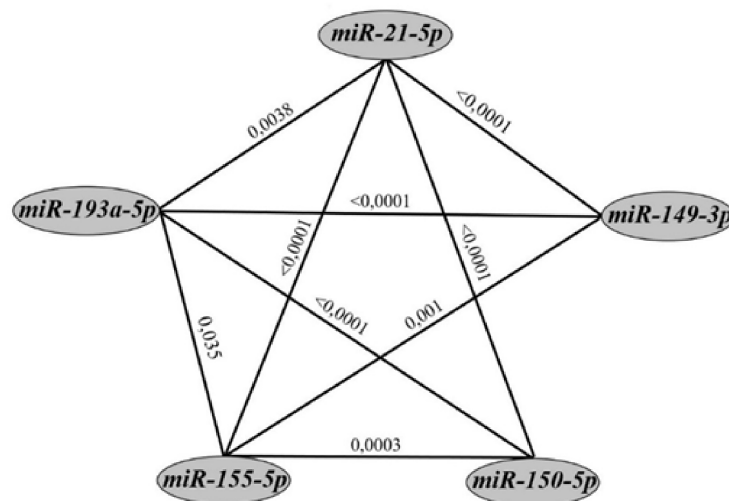


Fig. 3. Multiple pairwise comparison of the ΔCt of the miRNAs studied from passages 1 to 6 (Tukey's test)

expression level ($\Delta\Delta\Delta\text{Ctsr}$) of the analysed miRNA panel. Thus, in particular the expression of miR-21-5p significantly increases on the first passage by 27 %, on the other passages more than 4-fold. The expression of miR-149-3p is significantly increased at the first passage by 3.2-fold, at the second and third passages by more than 2-fold, at the fourth passage by 3.8-fold, and at the fifth and sixth passages by more than 5-fold. The expression of miR-150-5p significantly increases from the fourth to the sixth passage more than 5-fold. The expression of miR-155-5p significantly increases at the first, fourth passage more than 3-fold, the most pronounced increase in expression was observed at the fifth passage (5-fold) and at the sixth passage more than 7-fold. The expression of miR-193a-5p relative to the control is significantly increased only at the sixth passage by 5-fold.

Multiple pairwise comparison (fig. 3) of ΔCtsr from the first to the sixth passage revealed that all analyzed miRNAs types differed significantly in their degree of expression except in the pairing of miR-149-3p and miR-150-5p.

Discussion

Taking into account the presence of a unique specific expression profile of miRNAs at different stages of skin melanoma development [8], we have revealed the peculiarities of expression of the analyzed panel of miRNAs.

In particular, the expression of miRNA miR-155-5p from the first passages of cultivation and by the sixth increased 7-fold, which is the highest expression level among the analyzed miRNAs. It is known that miR-155-5p play an important role in various physiological and pathological processes; they are part of exosomes involved in the control of angiogenesis in melanoma [19], play a crucial role in the reprogramming of the tumor microenvironment, inhibition of proliferation processes and induction of apoptosis [9]. Although tumor angiogenesis is modulated by various factors, exosomal miR-155-5p could be a potential target for controlling melanoma angiogenesis and could be used to develop new treatment strategies.

A distinctive feature of miR-150-5p in our experiment is the absence of expression from the first to the third passage and high expression rates from the fourth to the sixth passage. Notably, miR-150-5p ranks second after miR-155 in terms of expression upregulation. miR-150-5p is one of the most studied miRNAs and plays an important role in the processes of melanoma oncogenesis - it suppresses proliferation, determines cytoskeleton restructuring, cell invasion, inhibits SIX1 gene expression by targeting its 3'-UTR, inhibiting glycolysis, ATP formation and determines the development of mechanisms

of decreased sensitivity to some drugs [20]. Glycolysis regulated by miR-150-5p/SIX1 is crucial for the regulation of tumor growth, apoptosis, metastasis prediction and cell survival both in vitro and in vivo [5]. miR-150-5p targets a wide range of oncogenes or tumor suppressor genes, transcription factors such as ZEB1, HMGA2, FOXO4 and c-MYB, and key signaling pathways including wnt/ β -catenin and TGF β , affecting multiple effectors including matrix metalloproteinases (MMP14 and MMP13), cell adhesion molecules (ITGA3, ITGA6). TGF β is thought to have a tumor suppressive effect in the early stages of cancer by preventing cell proliferation and promoting apoptosis, but TGF β stimulates tumor metastasis in late stage tumors [26], which we observed in our study. It was also noted that miR-150-5p regulates the transcription factor KLF2, which is actively involved in the modelling of inflammatory chemokines in cells of the immune system, and, can be used as prognostic and diagnostic markers of regulators of differentiation and activation of immune cells that are involved in innate and adaptive immune responses. It has been observed that high expression of miR-150-5p in patient tumor samples indicates better prognosis and better response to adjuvant chemotherapy.

The expression level of miR-149-3p increased smoothly from the first to the sixth passage, it is also noteworthy that miR-149-3p ranked third after miR-150-5p and miR-155-5p in terms of expression level increase. The expression level of miR-149-3p plays a major role in the process of cell migration and tumor progression [21]. It has been observed that P53-sensitive miR-149*, is overexpressed in human metastatic melanoma isolates and targets GLYCOGEN SYNTHASE KINASE-3 ALPHA (GSK3A), inducing melanoma cell resistance to apoptosis by increasing MCL-1 expression, regulate cyclin-independent cell cycle proteins [27]. Multiple primary melanomas have been found to have higher expression of miR-149-3p family compared to single skin melanomas and nevi, which was also observed in our study. TGF-B2, WNT/B-Catenin, HIPPO, TWEAK/EGFR and IL-6/STAT3 pathways are the major signaling pathways regulating miR-149-3p expression. According to the results of TARGET SCAN [28], it is suggested that miR-149-3p exhibits anti-OC abilities by inactivating the PI3K/AKT pathway.

The smooth steady increase in miRNA miR-21-5p expression, which we observed, reflects a disturbance in the regulation of signaling pathways of tumor suppressor proteins PTEN, PDCD4, BTG2, the development of the pathological state of the organism, including neo-oncogenesis, may contribute to tumor growth, metastasis and invasion, and decreased sensitivity to chemotherapy. High expression level of miR-21-5p is a negative

predictor of survival in various forms of cancer [12], which increases depending on the duration of cultivation. It is important to note that the role of miR-21-5p in cell proliferation, tumor progression due to overexpression in melanoma tissues is significantly higher compared to benign tumors, in our case compared to pigmented nevus; therefore it can act as a prognostic biomarker [17].

miR-21-5p functionally increases the invasiveness of melanoma cells by inhibiting tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (MMP-3) [18]. A large number of studies indicate a disruption of cell cycle regulation at the G1/S, S and G2/M phase restriction point for virtually all human tumor types, including melanoma. At the same time, the regulatory role of miR-21-5p in this case likely to be through its effect on the skin melanoma CDKN2C gene with the subsequent effect of enhancing proliferation at the G1/S transition level of the cell cycle [12].

Suppression of miR-21-5p expression inhibited the growth and metastatic potential of melanoma through activation of apoptosis, and increased the chemo- or radiosensitivity of human skin melanoma, indicating the potential application of miR-21-5p for therapeutic purposes.

miR-21-5p ranked fourth after miR-155-5p, miR-150-5p, and miR-149-3p in terms of increased expression.

In our study, no increase in miR-193-5p expression was detected in the first passages of cultivation (early stages), which has also been reported in other studies [7, 15]. At the same time, a sharp increase in miR-193-5p expression at the sixth passage of cultivation determines a significant decrease in cell viability, expression of genes involved in proliferation (ERBB2, KRAS, PIK3R3 and MTOR) and apoptosis (MCL1 and NUSAP1), suppression of Akt and Erk pathways, inhibition of anti-apoptotic factors and expression of apoptosis ligand PD-L1. This creates the potential for melanoma to 'escape' immune system factors [29]. The obtained results of miR-193a-5p expression may represent a new method of treatment for patients with skin melanoma, taking into account the fact that miR-193 expression is associated with the mutational status of the BRAF gene in melanoma tissues [14].

We observed that a panel of analysed miRNAs of melanoma melanocytes may provide novel biomarkers predicting patient response to immune checkpoint inhibition, and it is reasonable to speculate that combining miRNAs with different immune checkpoint targets may mimic and possibly improve the effect of combination therapy of immune checkpoint blockade. Targeted therapy and immunotherapy have significantly improved the outcome of advanced melanoma patients, but resistance and toxicity as well as incomplete therapeutic response often occur. Moreover, analysis of miRNAs profile

as clinical biomarkers is more correct to be performed directly from tumor cells from the position of analysis of metastasis mechanisms, rather than circulating in the blood for reasons such as - the presence of cellular detritus, hemolysis and other factors that can potentially affect reproducibility and sensitivity.

Conclusion

The study examined a model of melanoma metastasis development using the duration of melanocyte culture of superficially spreading melanoma in correlation with the expression level of a panel of five analyzed miRNAs. The profile of miRNAs analyzed according to the duration of cultivation showed that the expression of miR-149-3p, miR-21-5p increased in earlier periods of cultivation, and at later periods, first of all miR-155-5p, then miR-150-5p, miR-193-5p, as associated with melanoma progression and can be proposed as diagnostic and/or prognostic biomarkers, as well as being considered as potential therapeutic targets.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Compliance with the rules of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA. Declaration of Helsinki as amended in 2013. The meeting of the Ethics Committee of the Ulyanovsk «VM-Clinic» approved the study and the informed consent form on 11 September 2023, Protocol No. 21. The research material was obtained from the multiprofile hospital «VM-Clinic», Ulyanovsk. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Financing

The research was conducted on the basis of grants from the federal budget of the Ministry of Education of the Russian Federation for financial support of the fulfilment of the state task No. 073-00037-2302 dated 31.07.2023 (registration No. 1023012300024-4-1.6.4).

Authors' contributions

Antonova E.I. — suggested the idea for the publication, wrote the manuscript;
Antonova E.I., Kunitsyna A.V. — chose material for the study;
Kunitsyna A.V., Achilov A.B., Koroleva A.K. — introduced information about the study and analyzed the data;
Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Firsova N.V., Sikhharulidze S.V. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper investigation and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the paper.

REFERENCES

1. Malignant neoplasms In Russia in 2021: incidence and mortality. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O.

- Moscow: P.A. Herzen MROI - branch of the FSBOI "NMR Radiological Centre" of the Ministry of health of the Russian Federation. 2022; 252.-ISBN: 978-5-85502-280-3 (in Rus).
2. Leiter U., Keim U., Garbe C. Epidemiology of skin cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1268.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918216>.
 3. Sun W., Zhao F., Hu T., et al. Oncogenic alterations reveal key strategies for precision oncology in melanoma treatment. *Ann Transl Med.* 2022; 10(22): 1246.-DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-5346>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36544693>.
 4. MicroRNA in human malignancies. 1st ed. Ed. by Negri M., Calin G.A., Croce C.M. *Elsevier.* 2022; 418.-DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822287-4.09993-X>. -URL: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128222874/microna-in-human-malignancies>.-ISBN: 9780128222874.
 5. Ghafouri-Fard S., Gholipour M., Taheri M. MicroRNA signature in melanoma: biomarkers and therapeutic targets. *Front Oncol.* 2021; 11: 608987.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.608987>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968718>.
 6. Petkevich A.A., Shubina I.Zh., Abramov A.A., et al. Features of MicroRNA expression in human melanocytes and melanoma cells. *Russian Journal of Biotherapy.* 2018; 17(3): 6-11.-ISSN: 1726-9784.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-6-11>. URL: <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/1095>. (in Rus).
 7. Polini B., Carpi S., Doccini S., et al. Tumor suppressor role of hsa-miR-193a-3p and -5p in Cutaneous Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6183.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176183>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867069>.
 8. Antonova E., Hambikova A., Shcherbakov D., et al. Determination of common microRNA biomarker candidates in stage IV melanoma patients and a human melanoma cell line: a potential anti-melanoma agent screening model. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(11): 9160.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119160>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298110>.
 9. Gajos-Michniewicz A., Czyz M. Role of MiRNAs in melanoma metastasis. *Cancers J (Basel).* 2019; 11(3): 326.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11030326>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866509>.
 10. Antonova E.I., Solovyov A.V., Baranov A.V., Khambikova A.V. The profile of microRNAs in blood plasma in the aspect of the development of approaches to early diagnosis of melanoma. Materials of the II all-russian scientific conference with international participation: abstracts. Cheboksary: Sreda. 2019; 7-12.-EDN: EVEUCR. URL: <https://elibrary.ru/eveucr?ysclid=lq4wwzau0921400154>. (in Rus).
 11. Zhang L., Huang J., Yang N., et al. MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103(24): 9136-9141.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0508889103>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754881>.
 12. Yang Z., Liao B., Xiang X., Ke S. miR-21-5p promotes cell proliferation and G1/S transition in melanoma by targeting CDKN2C. *FEBS Open Bio.* 2020; 10(5): 752-760.-DOI: 10.1002/2211-5463.12819. URL: https://www.researchgate.net/publication/339452672_MiR-21-5p_promotes_cell_proliferation_and_G1S_transition_in_melanoma_by_targeting_CDKN2C.
 13. Khordadmehr M., Shahbazi R., Sadreddini S., Baradaran B. miR-193: A new weapon against cancer. *J Cell Physiol.* 2019; 234(10): 16861-16872.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28368>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779342>.
 14. Yong F.L., Law C.W., Wang C.W. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013; 13: 280.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-280>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758639>.
 15. Tsai K.W., Leung C.M., Lo Y.H., et al. Arm selection preference of microRNA-193a varies in breast cancer. *Sci Rep.* 2016; 6: 28176.-DOI: <https://doi.org/10.1038/srep28176>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307030>.
 16. Whiteside T.L. The potential of tumor-derived exosomes for noninvasive cancer monitoring. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15(10): 1293-1310.-DOI: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1071666>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26289602>.
 17. Babapour S., Wu R., Kozubek J., et al. Identification of microRNAs associated with invasive and aggressive phenotype in cutaneous melanoma by next-generation sequencing. *Lab Invest.* 2017; 97: 636-648.-DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.5>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28218741>.
 18. del Campo S.E.M., Latchana N., Levine K.M., et al. MiR-21 enhances melanoma invasiveness via inhibition of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 expression: in vivo effects of MiR-21 inhibitor. *PLoS One.* 2015; 10(1): e0115919.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115919>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587717>.
 19. Zhou X., Yan T., Huang C., et al. Melanoma cell-secreted exosomal miR-155-5p induce proangiogenic switch of cancer-associated fibroblasts via SOCS1/JAK2/STAT3 signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37(1): 242.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0911-3>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285793>.
 20. Zhang J., Wu W., Xu S., et al. MicroRNA-105 inhibits human glioma cell malignancy by directly targeting SUZ12. *Tumour Biol.* 2017; 39(6): 1010428317705766.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428317705766>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618952>.
 21. Silva B.O., Lima K.F., Gonçalves L.R., et al. MicroRNA profiling of the effect of the heptapeptide angiotensin-(1-7) in A549 lung tumor cells reveals a role for miRNA149-3p in cellular migration processes. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0162094.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162094>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618952>.
 22. Weidle U.H., Ausländer S., Brinkmann U. Micro RNAs promoting growth and metastasis in preclinical in vivo models of subcutaneous melanoma. *Cancer Genomics & Proteomics.* 2020; 17(6): 651-667.-DOI: <https://doi.org/10.21873/cgp.20221>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099468>.
 23. Poniewierska-Baran A., Śluczanska-Głąbowska S., Małkowska P., et al. Role of miRNA in melanoma development and progression. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(1): 201.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010201>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36613640>.
 24. Freshni R.J. Culture of animal cells. Practical guide. Translation of the 5th English edition. Moscow: Binom. Laboratory of Knowledge. 2010; 691.-EDN: QKTJKZ.-ISBN: 978-5-94774-596-2 (in Rus).
 25. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$ method. *Methods.* 2001; 25(4): 402-408.-DOI: <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11846609>.
 26. Ameri A., Ahmed H.M., Pecho R.D.C., et al. Diverse activity of mir-150 in tumor development: shedding light on the

- potential mechanisms. *Cancer Cell Int.* 2023; 23(261).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03105-3>. URL: https://www.researchgate.net/publication/375283802_Diverse_activity_of_miR-150_in_Tumor_development_shedding_light_on_the_potential_mechanisms.
27. Jin L., Hu W.L., Jiang C.C., et al. MicroRNA-149*, a p53-responsive microRNA, functions as an oncogenic regulator in human melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 15840-15845.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1019312108>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896753>.
28. TargetScanHuman. Prediction of microRNA targets. Version 7.1 (June 2016). Whitehead Institute for Biomedical Research. Bioinformatics and Research Computing. 2006-2016. URL: www.targetscan.org/cgi-bin/targetscan/vert_71/targetscan.cgi?species=Human&gid=&mir_c=miR-149-5p&mir_sc=&mir_nc=&sortType=cs&allTxs=&incl_nc=100, (28.11.2021).
29. Rodrigues D.V.S., Monteiro V.V.S., Navegantes-Lima K.C., et al. MicroRNAs in cell cycle progression and proliferation: molecular mechanisms and pathways. *Non-coding RNA Investigation* 2. 2018; 1-19.-DOI: <https://doi.org/10.21037/ncri.2018.04.06>. URL: https://www.researchgate.net/publication/325214553_MicroRNAs_in_cell_cycle_progression_and_proliferation_molecular_mechanisms_and_pathways.

Received / 04.12.2023

Reviewed / 13.02.2024

Accepted for publication / 22.02.2024

Author's information / ORCID

Elena I. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-9686>, SPIN-code: 4863-9977.
Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-code: 7512-8789.
Anastasia V. Kunitsyna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-7992>, SPIN-code: 3959-9980.
Tatjana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, SPIN-code: 5366-8969.
Atabeg B. Achilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5478-0415>, SPIN-code: 9243-7612.
Anastasia K. Koroleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7180-5442>.
Natalia V. Firsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9907-8857>, SPIN-code: 9810-2814.
Sergey V. Sikharulidze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3053-8421>.





© А.А. Яровой¹, А.В. Голанов^{2,3,4}, А.Г. Галбацова¹, В.В. Костюченко^{2,4},
 И.К. Осин^{2,4}, В.А. Яровая¹

Лечение увеальной меланомы методом стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»: результаты 10-летнего опыта

¹Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Центр «Гамма-нож», Акционерное общество "ДЦН", Москва, Российская Федерация

© Andrey A. Yarovoy¹, Adrey V. Golanov^{2,3,4}, Aiza G. Galbatsova¹, Valery V. Kostyuchenko^{2,4},
 Ivan K. Osinov⁴, Vera A. Yarovaya¹

Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Uveal Melanoma: 10-year Experience

¹S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, the Russian Federation

²Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, the Russian Federation

³FSBEI of FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

⁴Center «Gamma Knife», JSC "NBC", Moscow, the Russian Federation

Введение. Увеальная меланома (УМ) является первичной злокачественной опухолью взрослых, которая демонстрирует агрессивное течение и высокий метастатический потенциал. В настоящее время общепринятым методом лечения УМ является брахитерапия. Однако в тех случаях, когда невозможно использование брахитерапии в лечении опухолей большого размера и ввиду отказа пациента от проведения энуклеации глазного яблока, в качестве альтернативы возможно использование стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож» (СРХГН). Цель данного исследования — представить 10-летний опыт лечения пациентов с УМ методом СРХГН.

Материалы и методы. Методом СРХГН за период с 2012 по 2023 гг. было пролечено 80 пациентов (80 глаз) в возрасте от 13 до 77 лет (средний возраст — 47 лет) с УМ. Среди них было 47 (58 %) женщин и 33 (42 %) мужчины, из них 3 — дети 13, 14 и 17 лет. Высота опухоли до лечения варьировалась от 3,1 до 10,8 мм (средняя — 8,0 мм), протяженность — от 8,7 до 20 мм (средняя — 13,8 мм). По международной системе TNM (2017 г.), у 56 (70 %) пациентов опухоль соответствовала стадии T3; у 16 (20 %) — T2; у 6 (7 %) — T4; у 2 (3 %) — T1. Предписанная доза в 5 случаях составляла 40 Гр, в 12 — 35 Гр, в остальных 63 случаях — 30 Гр, и предписывалась в среднем по 50 % изодозе (от 32 до 67 %).

Результаты. В 94 % (n = 75) случаях удалось сохранить пролеченный глаз. Во всех случаях эти глаза, согласно клиническим рекомендациям по лечению УМ, подлежали энуклеации, из них 3 — единственные. В 5 случаях (6 %) глаза сохранить не удалось ввиду прогрессии опухоли на фоне проводимого лечения (n = 3) и развития осложнений (n = 2). У 16 (20 %) пациентов была отмечена полная регрессия, у 61 (76 %) пациента — частичная регрессия. Средняя высота

Introduction. Uveal melanoma (UM) is a primary adult malignancy with an aggressive course and high metastatic potential. At present, the generally accepted treatment for UM is brachytherapy. However, in cases where brachytherapy cannot be used to treat large tumors and the patient refuses to undergo enucleation of the eyeball, Gamma Knife stereotactic radiosurgery (GK SRS) can be used as an alternative.

Aim. To present a 10-year experience of treating patients with UM using GK SRS.

Materials and Methods. Since 2012 to 2023, 80 UM patients (80 eyes) aged 13 to 77 years (mean age - 47 years) were treated with the GK SRS method. There were 47 (58%) females and 33 (42%) males, including 3 children aged 13, 14 and 17. Tumor height before treatment ranged from 3.1 to 10.8 mm (mean - 8.0 mm), basal diameter - from 8.7 to 20 mm (mean 13.8 mm). According to the international TNM system, the tumor was T3 in 56 (70%) cases, T2 in 16 (20%), T4 in 6 (7%) and T1 in 2 (3%).

The prescribed dose was 40 Gy in 5 cases, 35 Gy in 12 cases, and 30 Gy in the remaining 63 cases at a 50% isodose curve (from 32 to 67%).

Results. The treated eye was spared in 94% (n=75) of cases. In all cases, these eyes were eligible for enucleation according to guidelines for the UM treatment, of which 3 were the only eyes. Eyes were enucleated in 5 cases (6%) due to tumor progression on treatment (n=3) and development of complications (n=2). 16 (20%) patients showed complete tumor regression, 61 (76%) patients showed partial regression. The average tumor height after GK SRS was 5.6 mm (ranging

опухоли после СРХГН составила 5,6 мм (от 1,6 до 11,5 мм), протяженность — 14,08 мм (от 8,7 до 20 мм). Степень регрессии опухоли в среднем составила 30 %. Осложнения имели место в 88 % (n = 70) случаев — лучевая ретинопатия (n = 48, 68 %), лучевая нейропатия (n = 6, 8 %), заднекапсулярная катаракта (n = 6, 8 %), гемофтальм (n = 4, 5 %), увеит (n = 3, 4 %), неоваскулярная глаукома (n = 3, 4 %).

Выводы. Наш десятилетний опыт проведения стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож» в лечении УМ большого размера демонстрирует эффективность и безопасность данного метода.

Ключевые слова: увеальная меланома; стереотаксическая радиохирургия; лучевая терапия

Для цитирования: Яровой А.А., Голанов А.В., Галбацова А.Г., Костюченко В.В., Осинов И.К., Яровая В.А. Лечение увеальной меланомы методом стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»: результат 10-летнего опыта. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 661-668.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-661-668

✉ Контакты: Яровая Вера Андреевна, verandreevna@gmail.com

Введение

Увеальная меланома (УМ) является наиболее распространенным внутриглазным злокачественным новообразованием с частотой 6–8 случаев на миллион населения в год [1]. В течение многих лет основным методом лечения УМ была энуклеация, основанная на убеждении, что раннее удаление пораженного глаза предотвращает метастазирование опухоли. Смещение вектора в пользу органосохраняющих методик обязано исследованию COMS, показавшему отсутствие разницы в выживаемости пациентов при проведении органосохраняющего и ликвидационного лечения. Так, 5-, 10- и 12-летняя смертность у пациентов с гистологически подтвержденными метастазированием УМ после проведения брахитерапии I-125 составила 10 %, 18 % и 21 % соответственно, а при проведении энуклеации — 11 %, 17 % и 17 % [3, 5]. Это положило начало отказу от энуклеации и поиска альтернативных органосохраняющих методов лечения, в т. ч. и стереотаксической радиохирургии, даже при опухолях большого размера.

Разработанный Л. Лекселлом, Б. Ларсоном и соавт. в конце 1960-х гг. «Гамма-нож» явился ознаменованием новой медицинской дисциплины — стереотаксической радиохирургии. До 90-х гг. стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» (СРХГН) использовалась исключительно в лечении внутричерепных опухолей, затем ее применение было расширено до внутриглазных злокачественных новообразований. В настоящее время в мире СРХГН активно используется в лечении УМ различных размеров и локализаций [1, 3, 4, 5]. В нашей стране применение СРХГН ограничено ввиду скептического отношения большинства офтальмологов и, соответственно, отсутствия рекомендаций к ее проведению в клинических рекомендациях (КР)

from 1.6 to 11.5 mm), length - 14.08 mm (ranging from 8.7 to 20 mm). The average regression rate of the tumor was 30%. Complications occurred in 88% (n=70) of cases: radiation retinopathy (n=48, 68%), radiation neuropathy (n=6, 8%), posterior capsular cataract (n=6, 8%), vitreous hemorrhage (n=4, 5%), uveitis (n=3, 4%) and neovascular glaucoma (n=3, 4%).

Conclusion. Our ten years experience with GK SRS on large UMs demonstrates the efficacy and safety of this technique.

Keywords: uveal melanoma; stereotactic radiosurgery; radiation therapy

For Citation: Andrey A. Yarovoy, Adrey V. Golanov, Aiza G. Galbatsova, Valery V. Kostyuchenko, Ivan K. Osinov, Vera A. Yarovaya. Stereotactic gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 10-year experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 661-668. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-661-668

по лечению УМ [18]. Цель данного исследования — представить результаты 10-летнего опыта лечения пациентов с УМ методом СРХГН.

Материалы и методы

Методом СРХГН за период с 2012 по 2023 гг. было пролечено 80 пациентов (80 глаз) в возрасте от 13 до 77 лет (средний возраст — 47 лет) с УМ. Среди них было 47 (58 %) женщин и 33 (42 %) мужчины, из них 3 — дети 13, 14 и 17 лет.

По международной системе TNM (2017 г.), у 56 (70 %) пациентов опухоль соответствовала стадии T3; у 16 (20 %) — T2; у 6 (7 %) — T4; у 2 (3 %) — T1. Ни у одного пациента на момент лечения метастазов УМ выявлено не было. При этом высота опухоли до лечения варьировалась от 3,1 до 10,8 мм (средняя — 8,0 мм), протяженность — от 8,7 до 20 мм (средняя — 13,8 мм). Распределение опухолей по высоте и протяженности представлено на рис. 1 и рис. 2.

В 70 % (n = 69) имела место вторичная отслойка сетчатки, средняя высота которой составила 2,1 мм (от 0,4 до 6 мм). В 13 % (n = 11) случаев в процесс было вовлечено цилиарное тело. УМ локализовалась в нижне-внутреннем отделе у 5 пациентов (6 %), в нижне-наружном — у 15 (19 %), в нижнем — у 6 (7 %), в наружном — у 18 (22 %), во внутреннем — у 6 (7 %), в верхне-наружном — у 11 (13 %), в верхне-внутреннем — у 11 (13 %), и в верхнем отделе у 8 (11 %), в т. ч. юкстапапиллярно — у 7 пациентов (10 %).

Средняя величина максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) до лечения составляла 0,5 (0,01–1,0). В 79 случаях СРХГН явилась альтернативой энуклеации. В 1 случае СРХГН выполнена по желанию пациента как альтернатива БТ. В 3 случаях были пролечены



Рис. 1. График распределения пациентов по протяженности увеальной меланомы
 Fig. 1. Number of patients by basal diameter of the UM

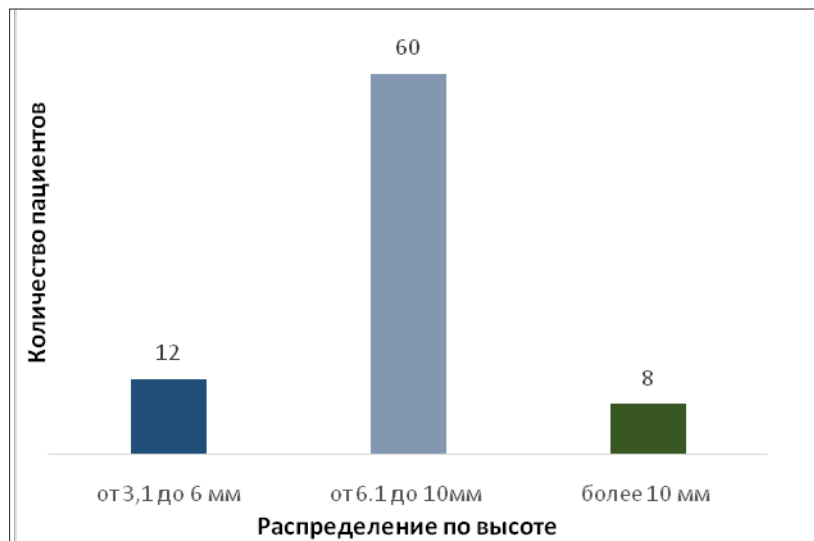


Рис. 2. График распределения пациентов по высоте увеальной меланомы
 Fig. 2. Number of patients by height of the UM

единственные глаза (функционально или анатомически).

Лечение проводили в амбулаторных условиях по стандартной методике. Во всех случаях для стабильности положения глаза перед выполнением МРТ и последующего облучения выполняли ретробульбарную инъекцию анестетика и фиксацию глаза путем наложения длинных лигатур на 4 прямые мышцы. Прикрепление нейрохирургической рамы к голове с целью расчета координат опухоли и достижения абсолютной неподвижности головы во время СРХГН выполняли после подкожных инъекций местного анестетика. МРТ орбит проводили в стандартных проекциях с толщиной среза 1 мм в режимах T1 3D SPGR без и с контрастным усилением (в большом числе случаев дополнительно с подавлением жира, FS) и в T2 3D FRFSE. С учетом полученных данных при использовании компьютерной программы Leksell Gamma Plan командой специалистов, включающей медицинского

физика, врача-офтальмолога и радиотерапевта, выполнялось планирование облучения.

Облучение планировали следующим образом: внутренняя граница облучаемого объема совпадала с вершиной опухоли; наружная граница с наружной границей склеральной капсулы глаза; передняя и задняя границы оконтуривались на расстоянии 1,0–1,5 мм от границ опухоли, видимых на МРТ. В одном случае ввиду визуализируемой по МРТ инвазии УМ в области зрительного нерва в облучение включали 3 мм зрительного нерва. Планирование выполняли с исключением или «охлаждением» «критических» структур: хрусталика, зрительного нерва, в ряде случаев — макулы.

Предписанная доза на первых этапах освоения метода, а именно в 5 случаях, составляла 40 Гр, в 12 — 35 Гр, в последующих 63 случаях — 30 Гр, и предписывалась, в среднем, по 50 % изодозе (от 32 до 67 %), так что максимальная доза внутри опухоли, в среднем, определена

на уровне 63 Гр (от 49 до 93). В исследовании оценивали дозы, приходящиеся на критические структуры. Так, максимальная лучевая нагрузка на хрусталик составила 35,5 Гр, на цилиарное тело — 53 Гр, на зрительный нерв — 62 Гр и макулу 65 Гр.

Из 80 пролеченных пациентов в 79 случаях СРХГН являлась первичным методом лечения. Одному пациенту за 13 мес. до облучения была проведена брахитерапия (Ru-106) с неполной регрессией опухоли.

С целью обеспечения последовательного изучения объективных и субъективных проявлений лучевого лечения была определена следующая тактика наблюдения — 1 раз в 3 мес. Всем пациентам наряду со стандартными офтальмологическими исследованиями и фоторегистрацией

глазного дна, проводили КТ легких 1 раз в год и МРТ органов брюшной полости с контрастированием 1 раз в 6 мес. Пациентам с высоким риском метастазирования, согласно результатам проведенного молекулярно-генетического исследования, рекомендовано проведение МРТ и КТ 1 раз в 3 мес.

Результаты

У 16 (20 %) пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, у 61 (76 %) — частичная. В 5 случаях частичной регрессии опухоли проведено дополнительное лечение в виде эндорезекции опухоли (n = 2), транспупиллярной термотерапии (ТТТ) (n = 2) и брахитерапии (БТ) (n = 1).

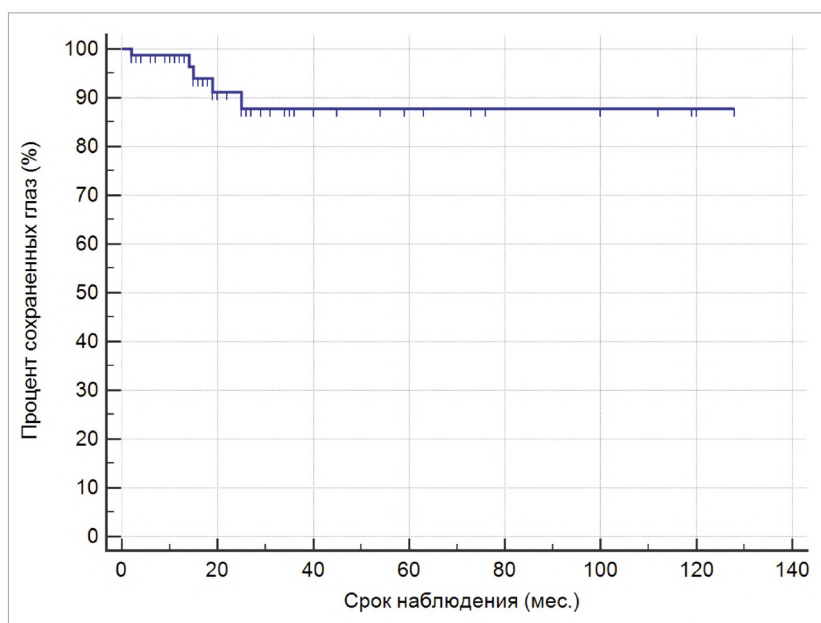


Рис. 3. Кривая сохранности глаз у пациентов с увеальной меланомой, рассчитанная по методу Каплана – Майера
Fig. 3. Eye retention rate in UM patients according to Kaplan-Meier analysis

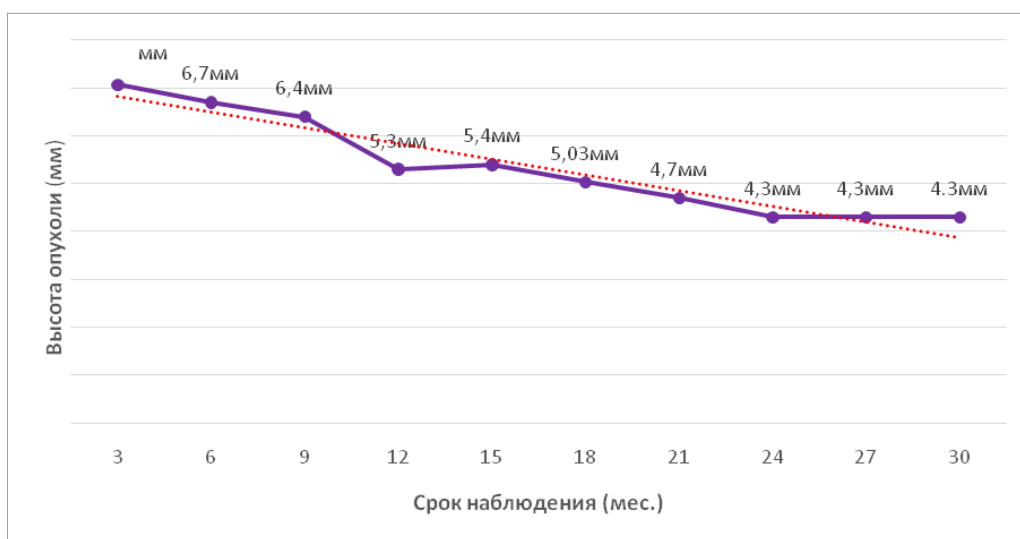


Рис. 4. Динамика регрессии средней высоты увеальной меланомы во времени
Fig. 4. Dynamics of UM height regression over time

В 94 % (n = 75) случаях удалось сохранить пролеченный глаз. Во всех случаях эти глаза, согласно КР-2020 по лечению УМ [19], подлежали энуклеации, из них 3 — единственные. В 5 случаях глаза сохранить не удалось ввиду прогрессии опухоли на фоне проводимого лечения (n = 3) или развития осложнений (n = 2). Продолженный рост опухоли выявляли через 3, 16, 25 мес. после СРХГН. При этом необходимость проведения энуклеации как по причине роста опухоли, так и по причине осложнений приходилась на первые два года после проведения СРХГН. Трех- и пятилетний уровень сохранности глаз составил 88 % (рис. 3).

Средняя высота опухоли после СРХГН составила 5,6 мм (от 1,6 до 11,5 мм), протяженность — 14,08 мм (от 8,7 до 20 мм). Динамика средней высоты УМ у пролеченных пациентов представлена на графике (рис. 4). На момент последнего осмотра степень регрессии опухоли в среднем составила 30 % (3,9 мм). Высота вторичной отслойки сетчатки после лечения составила в среднем 2,1 мм (от 1,1 до 9 мм). Ее полная репозиция имела место в 6 случаях, тотальную отслойку сетчатки после проведенного лечения отмечали у 12 % (n = 10) пациентов.

Особого внимания заслуживает первый контроль после СРХГН через 3 мес. У 19 пациентов (24 %) отмечалось увеличение высоты опухоли в среднем на 0,7 мм (от 0,1 до 3,2 мм). У 6 пациентов (8 %) размеры опухоли остались неизменными, а у 55 (68 %) размеры опухоли уменьшились, в среднем на 0,9 мм (от 0,1 до 4,3).

У 53 (66 %) пациентов показатель МКОЗ после лечения снизился на 80 %, у 13 % (n = 10) оставался прежним, у 21 % (n = 17) отмечено улучшение МКОЗ.

Осложнения имели место в 88 % (n = 70) случаев. Наибольшая частота (83 %) развития осложнений приходилась на первые 3 года наблюдения (рис. 5).

Чаще всего (n = 48, 69 %) выявляли лучевую ретинопатию в форме экссудативной отслойки сетчатки и макулярного отека. Пик манифестации ретинопатии приходился на 16 мес. (от 2 до 104 мес.). В 25 % (n = 12) случаях данное осложнение купировали интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаб, афлиберцепт). В остальных случаях разрешение ретинопатии произошло спонтанно.

Лучевая нейропатия диагностирована в 6 случаях со средним сроком возникновения 7 мес. Гемофтальм имел место у 4 пациентов, вторичная неоваскулярная глаукома — в 3 случаях. В 1 случае гемофтальм, развившийся на 8 мес. после СРХГН, потребовал проведения хирургического вмешательства — микроинвазивной витрэктомии. Увеит отмечали у 3 человек, у которых имелась цилиохориоидальная УМ.

К более поздним осложнениям со средним сроком возникновения 24 мес. (от 16 до 31 мес.) относили формирование лучевой катаракты (n = 6), как правило, заднекапсулярной. Дозовая нагрузка на хрусталик у пациентов, у которых возникла катаракта, была выше, чем в группе в целом (средняя максимальная доза: 16 ± 8 Гр против 9 ± 7 Гр, средняя медиана дозы: 9 ± 4 Гр против 5 ± 3 Гр; средний объем хрусталика, получающий дозу 15 Гр: 16 ± 3 мм³ против 3 ± 15 мм³), однако различия статистически не значимы (p = 0,2, рассчитанный по критерию Манна – Уитни). В 5 случаях выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы.

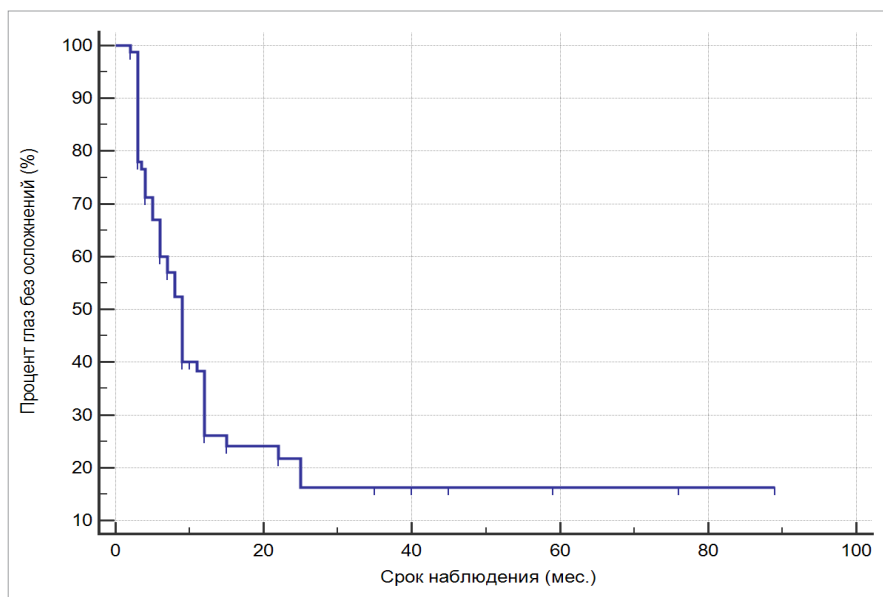


Рис. 5. Кривая встречаемости осложнений у пациентов с увеальной меланомой по методу Каплана – Майера
 Fig. 5. Complication rate in UM patients according to Kaplan – Meier analysis

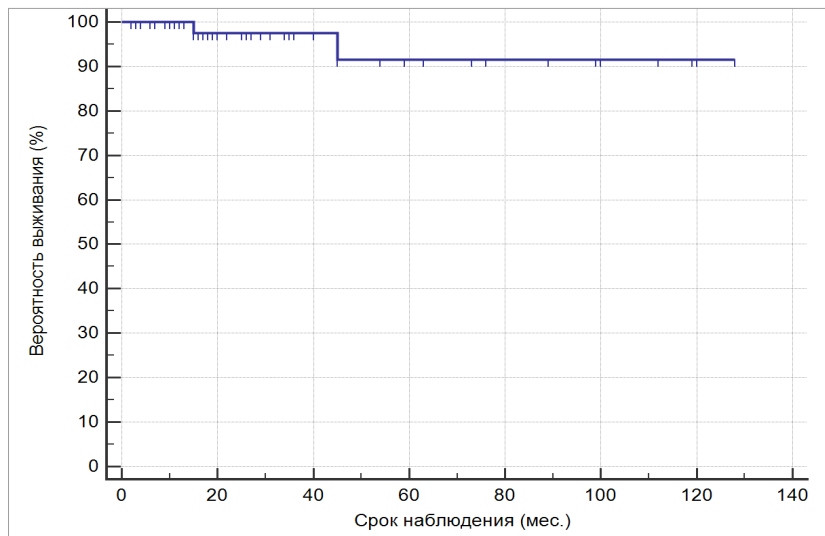


Рис. 6. График выживаемости пациентов за 3-х и 5-ти летний периоды по методу Каплана – Майера
Fig. 6. 3-year and 5-year survival of UM patients according to Kaplan – Meier analysis

У 6 пациентов при сроках наблюдения 4, 5, 5, 36, 40 и 81 мес. выявлено метастатическое поражение печени. Средний срок наблюдения за пациентами, у которых признаков диссеминации опухоли выявлено не было, составил 33 мес. (от 6 до 128 мес.). Трех- и пятилетний уровень выживаемости составил 97 % и 92 % соответственно (рис. 6).

Обсуждение

«Золотым стандартом» в лечении УМ считается БТ с использованием I-125 или Ru-106 офтальмоаппликаторов. В РФ и странах Европы для БТ, главным образом, используются изотопы рутения (Ru-106+Rh-106) при лечении опухолей высотой до 5–6 мм [1], по некоторым данным — до 8–10 мм [2]. Ввиду этого одним из наиболее важных ограничивающих факторов использования БТ, наряду с юкста- или перипапиллярной локализацией, являются размеры опухолевого очага. Лечение «больших» УМ, а также опухолей «неблагоприятных» локализаций, при которых невозможно проведение брахитерапии и показана энуклеация, может проводиться с использованием СРХГН [3, 5, 6]. По данным литературы, высота опухоли, при которой успешно выполнялась радиохirurgия, достигала 13–15 мм, а в некоторых исследованиях — и 18,8 мм. Средняя высота опухоли, пролеченная СРХГН, по данным крупнейшего мета-анализа, составляет $7,1 \pm 2,5$ мм [5], что сопоставимо с данными, приведенными в нашем исследовании — средняя высота УМ до лечения 8,0 мм, максимальная проминенция — 10,8 мм.

Многочисленные исследования Logani [6, 7] продемонстрировали, что клетки УМ относительно радиорезистентны *in vitro*, особенно при более низких дозах облучения, в то время как они ока-

зываются более чувствительными к однократной высокой дозе. В первых работах, посвященных СРХГН в лечении УМ, авторы использовали высокие краевые дозы (50–90 Гр) с целью полного подавления опухолевых клеток. По мере накопления опыта предписываемую дозу облучения постепенно снижали. Langmann и соавт. [8,9] доказали, что снижение дозы до 40 Гр не сказывается отрицательно на сроке возникновения рецидива опухоли. В другой работе Dinka [10] сообщалось о результатах долгосрочного наблюдения за УМ с использованием низких доз облучения (35 Гр) в отношении снижения частоты осложнений. Однако размеры опухоли в данной работе не были указаны. В начале собственного применения СРХГН в лечении УМ нами предписывались дозы в 40 Гр, затем они были постепенно снижены до 35 Гр и 30 Гр, что объясняется как отсутствием различий в степени и темпах регрессии очагов, так и стремлением снизить количество осложнений при уменьшении лучевой нагрузки.

Согласно Клиническим рекомендациям по лечению УМ от 2020 г. [18], высота опухоли более 7 мм является показанием к энуклеации, в соответствии с чем 99 % глаз, включенных в наше исследование, подлежали удалению. Применение СРХГН позволило сохранить 94 % глаз. Данный показатель сопоставим с данными зарубежных авторов — 93 %. Причинами энуклеации являлись как прогрессия опухоли, так и осложнения на фоне СРХГН.

Контроль опухоли, по данным 19 исследований, включенным в мета-анализ [5], удается достичь в 94–97% случаев. Темпы регрессии УМ при проведении СРХГН, по данным литературы, сопоставимы с таковыми при БТ, а первые признаки регрессии опухоли, по мнению Mullner [11], удается выявить не раньше, чем через 6 мес. после лечения. Отмечено, что через 1–1,5

года после облучения возможно уменьшение высоты опухоли на 2,8–2,2 мм [4], а полную регрессию очага, в среднем, можно наблюдать через 18 мес. [4]. При этом Guthoff и соавт. [4] связывают скорость регрессии УМ с прогнозом выживаемости, показав, что опухоли с высокими темпами регрессии имеют более высокий риск метастазирования. Отмечаемое у 23 % пациентов увеличение высоты УМ на 0,7 мм на момент первого контроля в нашем исследовании может быть объяснено увеличением объема опухоли в ранние сроки (5–15 нед.) ввиду отека ее стромы в ответ на лучевое воздействие, что связано, по мнению Mullner [11], с использованием высоких доз облучения и проминенцией очага более 5 мм.

Осложнения СРХГН, по данным литературы, имеют место в 78 % случаев [12, 13, 14]. Наиболее частыми из осложнений со стороны переднего отрезка глаза является лучевая катаракта, а заднего отрезка — лучевая ретинопатия [13], что соответствует и нашим данным. Развитие осложнений и их клинических проявлений приходится на 6–8 мес. после облучения [12, 13], что также подтверждается результатами настоящего исследования.

Осложнения представляют не только угрозу для сохранения глаза, но и становятся причиной снижения МКОЗ пациентов. По наблюдениям зарубежных исследователей [13], у большей части пациентов после СРХГН отмечалось снижение МКОЗ в различной степени. При этом стабилизация или улучшение зрительных функций после СРХГН выявляется у 27 % пациентов (18–37 %). В нашей работе ухудшение зрения отмечено в 66 % случаев. При этом снижение МКОЗ зависит от размера опухоли и ее локализации [13].

Одной из причин снижения МКОЗ является развитие лучевой катаракты. В случае развития лучевой катаракты, возможно ее удаление, направленное в основном на улучшение визуализации глазного дна и, в меньшей степени, на улучшение остроты зрения. И хотя конкретные данные об исходах фактоэмульсификации после СРХГН отсутствуют, тем не менее отдельные исследования [15] показали, что фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы или без нее у пациентов после лучевой терапии переносится хорошо. В нашем исследовании также послеоперационный период у пациентов (n = 5) протекал без осложнений.

Значительную частоту лучевой ретинопатии при проведении лучевой терапии связывают с лучевым повреждением эндотелия сосудов, неоваскуляризацией и развитием макулярного отека. Исследования, проведенные M. Fallico с соавт., продемонстрировали хорошие анатомические и функциональные результаты купирования макулярного отека при длительном применении,

с интервалом менее 3 мес., анти-VGEF препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт, ранибизумаб) [16]. У наших пациентов (19 %) после интравитреальных инъекций отмечалось не только купирование отека, но и улучшение МКОЗ.

В настоящее время мировой опыт насчитывает больше 1 000 пациентов с УМ, пролеченных с помощью СРХГН [5, 9, 12, 13, 17], а использование СРХ не вызывает сомнений в эффективности и безопасности метода, что подтверждается и настоящей работой. Искусственная лимитация метода может являться причиной энуклеации глаз с УМ, размеры которых превышают допустимые по КР-2020 для органосохраняющего лечения, но которые могут быть сохранены, в т. ч. и в функциональном отношении.

Заключение

Многoletний опыт проведения стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож» в лечении УМ большого размера демонстрирует эффективность, безопасность и целесообразность более широкого практического применения данного метода.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. *Compliance with patient rights and principles of bioethics*
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее извещение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1881-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>.
- Yarovoy A.A., Magaramov D.A., Bulgakova E.S. The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone. *Brachytherapy*. 2012; 11(3): 224-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.09.007>.
- Langmann G., Pendl G., Klaus-Müllner, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 2000; 93 Suppl 3: 184-8.-DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement>.
- Guthoff R., von Domarus D., Schroeder W. Gegenüberstellung klinischer, echographischer und histologischer Befunde beim malignen Melanom der Aderhaut [Some correlations between ultrasonographic and histopathologic findings in malignant melanoma of the choroid (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1981; 179(5): 330-2.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1057322>.
- Parker T., Rigney G., Kallos J., et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2020; 21(11): 1526-1536.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30459-9).
- Logani S., Helenowski T.K., Thakrar H., Pothiwala B. Gamma Knife radiosurgery in the treatment of ocular melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993; 61 Suppl 1: 38-44.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000100658>.
- Logani S., Cho A.S., Su L.D., et al. Effects of gamma radiation on the OM431 human ocular melanoma cell line. *Exp Eye Res*. 1995; 60(6): 603-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(05\)80002-8](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(05)80002-8).
- Langmann G., Wackernagel W., Stücklschweiger G., et al. Dosis-Volumen-Histogramm-Regressionsanalyse von Aderhautmelanomen nach einzeitiger Leksell-Gamma-Knife-Radiochirurgie [Dose-volume histogram regression analysis of uveal melanomas after single fraction gamma knife radiosurgery]. *Ophthalmologe*. 2004; 101(11): 1111-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00347-003-0984-y>.
- Langmann G., Pendl G., Müllner K., et al. High-compared with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. *J Neurosurg*. 2002; 97(5 Suppl): 640-3.-DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.supplement>.
- Dinca E.B., Yianni J., Rowe J., et al. Survival and complications following γ knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154(4): 605-10.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1252-6>.
- Müllner K., Langmann G., Pendl G., Faulborn J. Echographic findings in uveal melanomas treated with the Leksell gamma knife. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(2): 154-8.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.82.2.154>.
- Modorati G.M., Dagan R., Mikkelsen L.H., et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: a retrospective review of clinical complications in a tertiary referral center. *Ocul Oncol Pathol*. 2020; 6(2): 115-122.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000501971>.
- Cicinelli M.V., Di Nicola M., Gigliotti C.R., et al. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(8): e1458-e1466.-DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14814>.
- Zemba M., Dumitrescu O.M., Gheorghe A.G., et al. Ocular complications of radiotherapy in uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(2): 333.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15020333>.
- Osman I.M., Abouzeid H., Balmer A., et al. Modern cataract surgery for radiation-induced cataracts in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(2): 227-30.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.173401>.
- Fallico M., Chronopoulos A., Schutz J.S., Reibaldi M. Treatment of radiation maculopathy and radiation-induced macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2021; 66(3): 441-460.-DOI: [10.1016/j.survophthal.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.08.007).
- Sarici A.M., Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(1): 285-94.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2144-z>.
- Клинические рекомендации «Уvealная меланома». Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2020. URL: content/uploads/2020/09/uvealnaja_melanoma.pdf?ysclid=lskf7cbqoy416489104. [Clinical recommendations "Uveal melanoma". All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia" All-Russian public organization «Association of Ophthalmologists». 2020. URL: content/uploads/2020/09/uvealnaja_melanoma.pdf?ysclid=lskf7cbqoy416489104. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 13.02.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Андрей Александрович Яровой / Andrey A. Yarovoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN: 9401-4489.

Андрей Владимирович Голанов / Adrey V. Golanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>, SPIN: 1100-9829.

Айза Газимагомедовна Галбацова / Aiza G. Galbatsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2624-6689>.

Валерий Валерьевич Костюченко / Valery V. Kostyuchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>, SPIN: 5592-1163.

Иван Константинович Осин / Ivan K. Osinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>, SPIN: 9393-0713.

Вера Андреевна Яровая / Vera A. Yarovaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN: 4000-0180.





© В.А. Яровая, И.А. Левашов, А.А. Яровой

Многофакторная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vera A. Yarovaya, Iliya A. Levashov, Andrey A. Yarovoy

Prognostic Multifactorial System Predicting Risk of Metastasis in Uveal Melanoma

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, the Russian Federation

Введение. Прогнозирование течения увеальной меланомы (УМ) подразумевает анализ клинических, морфологических и генетических особенностей опухоли — многочисленных и разнородных по своей природе факторов. Отсутствие единого прогностического подхода затрудняет стратификацию рисков метастазирования УМ как в клинической практике, так и при информировании пациента о прогнозе заболевания, что обуславливает актуальность в разработке собственной прогностической системы.

Цель. Разработка комплексной системы индивидуального прогнозирования риска метастазирования УМ с учетом клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов.

Материалы и методы. Всего были отобраны данные 202 пациентов с УМ. В качестве первичного метода лечения в 57 % случаев проводилась энуклеация ($n = 115$), в 43 % случаях ($n = 83$) — лучевая терапия. При органосохраняющем лечении материал для цитологического и молекулярно-генетического исследования был получен с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ). Оценивались ключевые клинические (размер и локализация опухоли, пол и возраст), морфологические (клеточный тип и инвазия в цилиарное тело) и молекулярно-генетические (мутации в генах *EIF1AX*, *SF3B1*, *PPARG*, *MYC*) факторы.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 42 мес. (медиана 35, min 1, max 182). В данный период было отмечено 78 случаев метастазирования (39 %). Были определены факторы, статистически значимо ($p < 0,01$) влияющие на риск метастазирования УМ: размер, локализация и клеточный тип опухоли, мутации в генах *EIF1AX*, *PPARG*, *MYC*.

Выводы. Разработанная комплексная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы, учитывающая эти факторы, позволила стратифицировать риск метастазирования по баллам и выделить три достоверно различающихся между собой ($p < 0,01$) категории прогноза: «неблагоприятный», «средний» и «благоприятный». Система требует валидации на данных других пациентов с УМ.

Ключевые слова: офтальмоонкология; увеальная меланомы; метастазирование; прогнозирование

Для цитирования: Яровая В.А., Левашов И.А., Яровой А.А. Многофакторная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 669-676.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-669-676

Introduction. Predicting the course of uveal melanoma (UM) involves the analysis of clinical, morphological and genetic features of the tumor, which are numerous and heterogeneous in nature. The lack of a unified prognostic approach makes it difficult to stratify the risk of UM metastasis both in clinical practice and in informing patients about the prognosis of the disease, making the development of our own prognostic system a priority.

Aim. To develop a complex system for personalized prognosis of the risk of UM metastasis, taking into account clinical, morphological and molecular genetic factors.

Materials and Methods. 202 UM patients were included in the study. Enucleation was performed as primary treatment in 57% of cases ($n=115$) and radiotherapy in 43% of cases ($n=83$). Tumor material for cytological and molecular genetic studies was obtained by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in case of eye-sparing treatment. Key clinical (tumor size and localization, sex and age), morphological (cell type and ciliary body involvement) and molecular genetic (mutations in *EIF1AX*, *SF3B1*, *PPARG*, *MYC* genes) factors were assessed.

Results. The mean follow-up was 42 months (median 35, min 1, max 182). There were 78 cases of metastatic melanoma (39%) during this period. The following factors were identified as statistically significant ($p<0.01$) predictors of UM metastasis: tumor size, localization and cell type, mutations in the *EIF1AX*, *PPARG* and *MYC* genes.

Conclusion. The developed multifactor prognostic system for predicting the risk of UM metastasis allowed us to stratify the risk of metastasis within score system fashion and to identify three significantly different ($p<0.01$) prognosis categories: ‘unfavorable’, ‘average’ and ‘favorable’. The system needs to be validated on data from other UM patients.

Keywords: ocular oncology; uveal melanoma; metastasis; prognosis

For Citation: Vera A. Yarovaya, Iliya A. Levashov, Andrey A. Yarovoy. Prognostic multifactorial system predicting risk of metastasis in uveal melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 669-676. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-669-676

✉ Контакты: Яровая Вера Андреевна, verandreevna@gmail.com

Введение

Несмотря на высокую эффективность локальных методов лечения увеальной меланомы (УМ), практически у половины пациентов развиваются метастазы в течение длительных сроков наблюдения [1, 2]. При этом прогресс в общей онкологии и многочисленные исследования по разработке адъювантного лечения метастатической формы УМ за последние 50 лет так и не изменили заметно уровни выживаемости этих пациентов. Это обуславливает важность прогнозирования течения УМ, которое необходимо не только для информирования пациентов, но и стратификации риска и раннего выявления метастазов в группах с высоким риском, а также для отбора пациентов на клинические исследования, направленные на поиск эффективного лечения метастатической УМ [4, 5].

УМ является одним из редких примеров активного использования молекулярно-генетических методов для прогнозирования риска метастазирования [6–10]. Прогнозирование течения УМ подразумевает анализ клинических, морфологических и генетических особенностей опухоли — многочисленных и разнородных по своей природе факторов [11, 12].

Широко используемая в клинической практике классификация TNM с наиболее актуальной версией Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) позволяет стратифицировать опухоли по стадиям, но базируется только на размерах и локализации опухоли и не учитывает морфологические и генетические факторы риска метастазирования и, как следствие, не дает детального представления о прогнозе заболевания как пациенту, так и врачу [13]. При этом была предложена лишь одна прогностическая система, комплексно учитывающая все группы прогностических факторов — клинические, морфологические и молекулярно-генетические — Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online (LUMPO, 2012) [14]. Коллаборационным исследованием Ophthalmic Oncology Group и одним из авторов первоначальной работы была проведена валидация этой системы на собственных клинических данных [15, 16]. Однако разработка системы проводилась по данным смертности по всем причинам, а не специфичной смертности в результате метастазов УМ, и только на выборке пациентов из Великобритании. Кроме того, были отмечены значительные трудности с онлайн-доступом к этой прогностической системе. Отсутствие единого прогностического подхода затрудняет стратификацию рисков метастазирования УМ как в клинической практике, так и при информировании пациента о прогнозе забо-

левания, что обуславливает актуальность в разработке собственного прогностической системы. Цель данного исследования — разработка комплексной системы индивидуального прогнозирования риска метастазирования УМ с учетом клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов.

Материалы и методы

Для разработки комплексного прогностического подхода из медицинского архива «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова» была отобрана группа пациентов с УМ, которым проводилась энуклеация в период 2007–2022 гг. или органосохраняющее лечение (брахитерапия (БТ) или стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» (СТРХ «ГН») в период 2017–2022 гг. При органосохраняющем лечении материал для цитологического и молекулярно-генетического исследования был получен с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ).

Критериями включения в исследование являлись клинически установленный диагноз УМ, наличие на момент исследования актуальных клиничко-инструментальных данных о пациентах в архиве учреждения (по данным диспансерного наблюдения или, при отсутствии актуальной информации, по заключениям офтальмологов, терапевтов, онкологов или патологоанатомов, полученных через органы здравоохранения по месту жительства) и информативных образцов материала опухоли, по которым проводилось молекулярно-генетическое и морфологическое исследования, а также срок наблюдения более 12 мес. при отсутствии метастазов.

Всего были отобраны данные 202 пациентов. В качестве первичного метода лечения в 57 % случаев проводилась энуклеация ($n = 115$), в 38 % случаях — БТ ($n = 77$) и в 5 % — СТРХ «Гамма-Нож» ($n = 10$).

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, МРТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки для выявления метастатического поражения печени и легких. Молекулярно-генетическое и цитологическое исследования проводились с целью исследования панели молекулярно-генетических онкомаркеров — мутаций в «горячих точках» генов *GNAQ* (экзоны 4 и 5), *GNA11* (экзоны 4 и 5), *EIF1AX* (экзоны 1 и 2) и *SF3B1* (экзон 14), оценки статуса хромосомы 3 (тест на делецию гена *PPARG*) и хромосомы 8 (тест на амплификацию гена *MYC*) с предварительным цитологическим исследованием образца [17–20]. Материал энуклеации подвергался стандартному гистологическому исследованию.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни и Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовались критерий χ^2 (хи-квадрат) и критерий Фишера. Анализ риска метастазирования проводился по типу «случай-контроль»: две группы пациентов — с метастазами («случаи») и без («контроль») — сравнивались на основе частоты встречаемости предполагаемого влияющего фактора. Анализ риска метастазирования, безрецидивная выживаемость и сохранность глаз оценивались по методу Каплана – Майера с проверкой значимости различий по логранговому критерию; также в анализе риска метастазирования использовался метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. В разработке комплексного прогностического подхода использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой (AUC), а также данные чувствительности и специфичности. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний срок наблюдения составил 42 мес. (медиана — 35, мин. — 1, макс. — 182). В данный период было отмечено 78 случаев метастазирования (39 %). Детальные характеристики

пациентов, в т. ч. без метастазов (n = 124) и с метастазами (n = 78), представлены в табл. 1.

Среди клинических факторов статистически значимо влияли на риск метастазирования размер опухоли по системе TNM и вовлечение цилиарного тела. Возраст, пол, наличие экстраокулярного роста УМ статистически значимо не влияли на риск развития метастазов.

Клеточный тип опухоли продемонстрировал статистически значимое влияние на выживаемость как по стандартной трехчастной классификации, так и по упрощенной бинарной [21].

Высокий уровень статистической значимости показали все проанализированные молекулярно-генетические факторы (мутация в гене *EIF1AX* ($p < 0,01$), делеция гена *PPARG* ($p < 0,01$) и амплификация гена *MYC* ($p < 0,01$) за исключением мутации в гене *SF3B1* ($p = 0,02$), что можно объяснить отсутствием достаточного количества длительно наблюдающихся пациентов (со сроком наблюдения 7–10 и более лет), поскольку именно при очень длительных сроках наблюдения мутация в этом гене оказывает влияние на выживаемость [22].

Для дополнительной оценки влияния прогностических факторов на риск метастазирования был проведен анализ по методу Каплана – Майера с оценкой показателя HR с использованием логрангового критерия. Результаты анализа представлены на рис. 1.

Таблица 1. Характеристики группы пациентов с результатами прогностического исследования
Table 1. Characteristics of the group of patients with prognostic study results

	Срок наблюдения, мес.			p
	Общий	Без метастазов	С метастазами	
Возраст, лет средний / мин. / макс.	55 / 10 / 88	54 / 10 / 88	57 / 17 / 86	0,14
Пол, % мужчины / женщины	41 / 59	65 / 35	51 / 49	0,06
Срок наблюдения, мес. средний / медиана мин. – макс.	42 / 35 1-182	53 / 44 12-182	24 / 18 1-129	< 0,01
TNM, % T1 / T2 T3 / T4	8 / 25 43 / 24	12 / 35 40 / 13	1 / 9 49 / 41	< 0,01
Инвазия цилиарного тела, %	30	20	46	< 0,01
Экстраокулярный рост, %	5	4	8	0,26
Клеточный тип (BK / СК / ЭК), %	50 / 35 / 15	61 / 28 / 11	31 / 48 / 21	< 0,01
Клеточный тип* (BK / ЭК), %	50 / 50	61 / 39	31 / 69	< 0,01
Мутация в гене <i>EIF1AX</i> , %	20 / 80	32 / 68	1 / 99	< 0,01
Мутация в гене <i>SF3B1</i> , %	16 / 84	21 / 79	8 / 92	0,02
Делеция гена <i>PPARG</i> , %	43 / 57	29 / 71	64 / 36	< 0,01
Амплификация гена <i>MYC</i> , %	63 / 33	57 / 43	75 / 25	0,01

Примечания: статистически значимые различия оценивались между группами с метастазами и без метастазов; BK — веретенноклеточная УМ, СК — смешанноклеточная УМ, ЭК — эпителиоидноклеточная УМ; клеточный тип* — бинарная классификация [21].

Таблица 2. Стратификация факторов риска метастазирования увеальной меланомы
Table 2. Stratification of UM metastasis risk factors

	HR	Exp(β 1)	Прогностический балл
T1	-	2,05	+1
T2	2,04	2,05	+2
T3	2,87	2,05	+2,5
T4	3,54	2,05	+3
Инвазия в цилиарное тело	2,44	0,82	+2
Экстраокулярный рост	1,87 (p = 0,16)	-	+1
Эпителиоидноклеточный тип	2,50	2,07	+2
Мутация в гене <i>EIF1AX</i>	0,26	0,05	-4
Мутация в гене <i>SF3B1</i>	1,81 (p = 0,06)	-	+1
Делеция гена <i>PPARG</i>	2,62	1,65	+2
Амплификация гена <i>MYC</i>	1,85	1,21	+1,5

Таблица 3. Данные чувствительности и специфичности ROC-анализа балльной системы у пациентов с метастазами и без метастазов

Table 3. Sensitivity and specificity data of the ROC analysis of the scoring system in patients with and without metastases

Баллы	Чувствительность, %	95 % ДИ, %	Специфичность, %	95 % ДИ, %	Коэфф-т вер-ти
> 1.25	100	95,36-100,0	23,39	16,81-31,57	1,305
> 2.25	100	95,36-100,0	29,03	21,77-37,56	1,409
> 3.25	98,73	93,17-99,94 %	37,1	29,10-45,87	1,57
> 4.25	93,67	86,03-97,27 %	54,84	46,07-63,32	2,074
> 5.25	83,54	73,85-90,12 %	69,35	60,76-76,79	2,726
> 6.25	72,15	61,42-80,83	82,26	74,60-87,98	4,067
> 7.25	54,43	43,50-64,95	91,94	85,79-95,56	6,749
> 8.25	34,18	24,67-45,15	94,35	88,81-97,24	6,054
> 9.25	13,92	7,96-23,24	95,16	89,84-97,76	2,878
> 10.25	6,329	2,73-13,97	97,58	93,13-99,34	2,616

Факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость, по результатам анализа выживаемости по методу Каплана – Майера, были дополнительно проанализированы по методу пропорциональных рисков Кокса. Показатель Exp(β 1) является эквивалентным HR, что позволяет проводить их прямое сравнение при подсчете разными методами [23]. С учетом этих данных была предложена схема прогнозирования по балльной системе, основанная на сравнении эквивалентных параметров HR и Exp(β 1). Стратификации риска в баллах проводилась по принципу расчета среднего арифметического и последующего округления до целых или полуполных значений параметров HR и Exp(β 1). Оценка значимости факторов по параметрам HR и Exp(β 1), а также расчет прогностических баллов отражены в табл. 2.

Анализ был затруднен для фактора T1, поскольку этот показатель является минимальной базовой характеристикой размера опухоли, а также для прогностических факторов экстраокулярного роста и мутации в гене *SF3B1*, которые

не продемонстрировали статистически значимого влияния на метастазирование при анализе выживаемости по методу Каплана – Майера, однако их неоднократно валидированная по данным других исследователей значимость позволяет установить этим факторам прогностическую ценность, по меньшей мере, эквивалентную 1 баллу^{2,22}. Мутация в гене *EIF1AX* обладает парадоксальным обратным эффектом на риск метастазирования, что позволяет использовать ее в балльной системе в качестве отрицательного значения.

С целью создания прогностической системы, включающей 3 категории прогнозов («благоприятный», «средний» и «неблагоприятный»), был проведен ROC-анализ данных прогностических баллов у пациентов с метастазами и без них. По результатам анализа, площадь под кривой (AUC) составила 0,85 (p < 0,01). Для выбора двух значений прогностических баллов, формирующих границы трех прогностических категорий, были проанализированы данные чувствительности и специфичности (табл. 3).

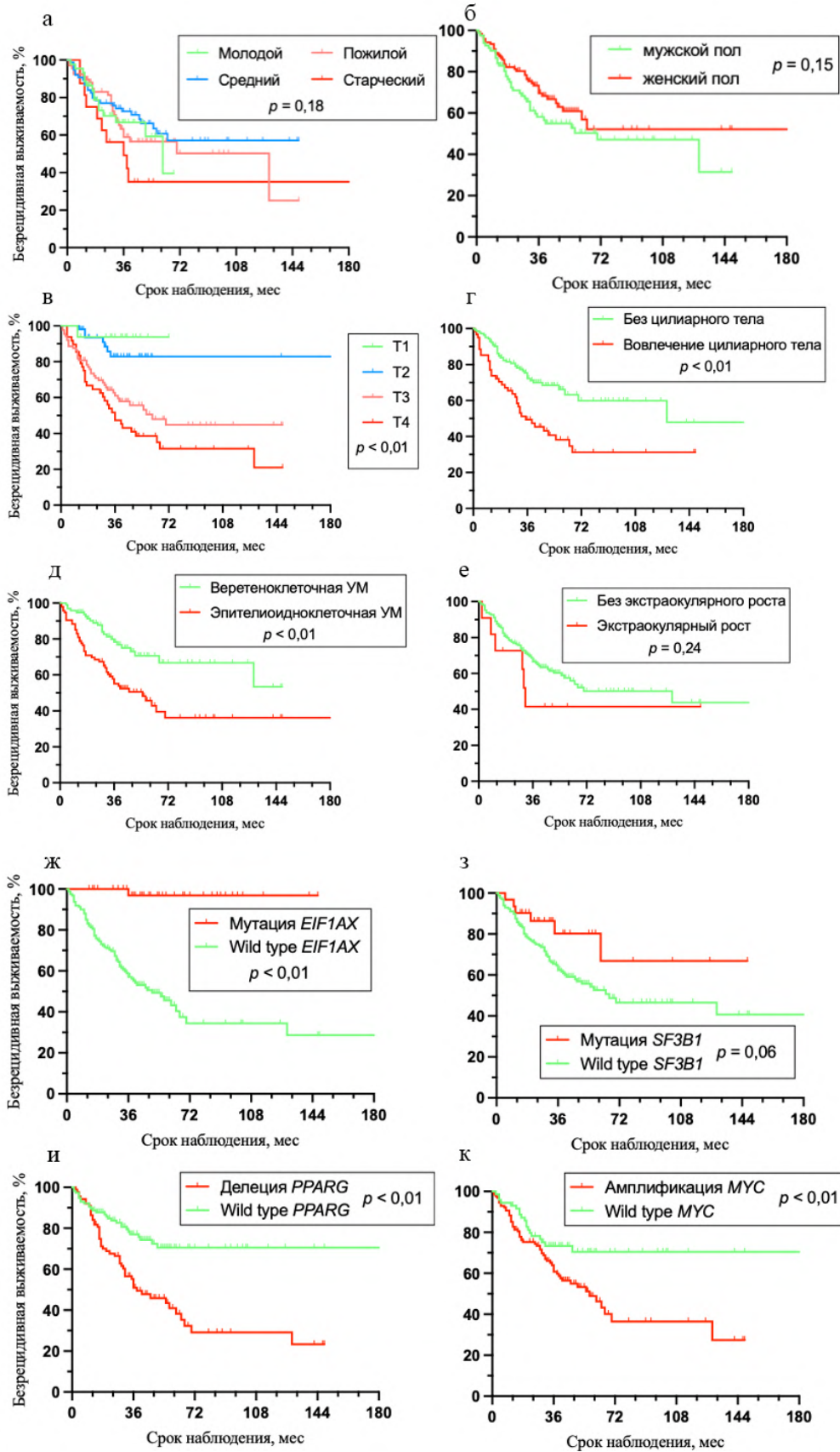


Рис. 1. Графики выживаемости пациентов с увеальной меланомой по методу Каплана – Майера в зависимости от: а — возраста, б — пола, в — размеров опухоли по системе TNM, г — инвазии цилиарного тела, д — клеточного типа, е — экстраокулярного роста; ж — мутации в гене EIF1AX, з — мутации в гене SF3B1, и — делеции гена PPARG, к — амплификации гена MYC
 Fig. 1. Survival charts for UM patients according to Kaplan – Meier method depending on: а — age, б — sex, в — tumor size according to TNM system, г — ciliary body invasion, д — cell type, е — extraocular growth; ж — EIF1AX mutation, з — SF3B1 mutation, и — PPARG deletion, к — MYC amplification

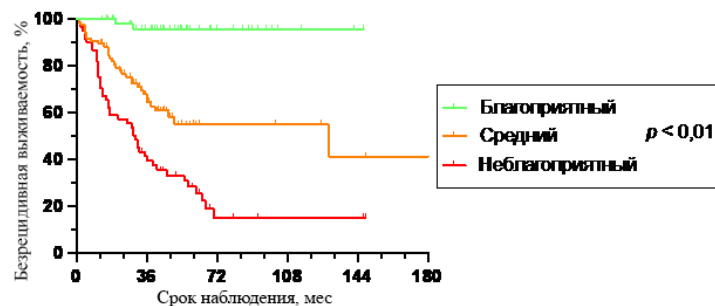


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов с УМ по методу Каплана – Майера с благоприятным, средним и неблагоприятным прогнозами
Fig. 2. Kaplan – Meier survival curves for UM patients with favorable, average and unfavorable prognosis

В качестве двух значений прогностических баллов, формирующих границы трех прогностических категорий, были выбраны интервалы «от 0 до 3», «от 4 до 6» и «от 7 до 12,5», что соответствует категориям «благоприятного», «среднего» и «неблагоприятного» прогнозов соответственно. В дальнейшем систему из трех прогностических категорий оценивали по методу Каплана-Майера: при сравнении «Благоприятный» vs «Средний» — HR 4,91 (95 % ДИ 2,49–9,70; $p < 0,01$); «Средний» vs «Неблагоприятный» — HR 2,30 (95 % ДИ 1,45–3,66; $p < 0,01$); «Благоприятный» vs «Неблагоприятный» — HR 9,28 (95 % ДИ 5,17–16,66; $p < 0,01$). Таким образом, статистически значимое влияние на выживаемость было продемонстрировано не только для кривой выживаемости в целом ($p < 0,01$), но и при сравнении каждой из отдельно взятых категорий. В соответствии с этими данными были построены кривые выживаемости по методу Каплана – Майера (рис. 2).

3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в различных прогностических категориях составила при «благоприятном» прогнозе 96 % и 96 % соответственно, при «среднем» — 64 % и 55 % соответственно, и при «неблагоприятном» — 39 % и 26 % соответственно.

Обсуждение

Разработка комплексной прогностической системы риска метастазирования УМ проводилась по данным пациентов с результатами прогностического тестирования. За счет увеличения объема выборки и включения в нее в т. ч. пациентов с УМ «больших» размеров, которым была показана энуклеация, удалось сформировать репрезентативную выборку, в которой встречаются различные прогностические факторы: размеры опухоли от T1 до T4, инвазия в цилиарное тело, экстраокулярный рост, различные виды клеточного типа и специфических мутаций в «генах-модификаторах» УМ.

Статистический анализ проводился двумя методами (метод Каплана – Майера и пропорциональной регрессии рисков Кокса) для расширенной интерпретации прогностических

данных, отношения рисков (HR) принимались эквивалентными к значениям $\text{Exp}(\beta_1)$ [23].

Диапазон HR для размера опухоли по системе TNM, по полученным данным, составил 2,05–3,43, что в целом соответствует данным литературы: в анализе С.Л. Shields и соавт. (2013) — 1,8–8,8, по данным А. Schmittel и соавт. (2004) — увеличение HR на 1,8 отмечалось на каждое увеличение размера УМ на 5 мм [13, 24]. Инвазия в цилиарное тело, согласно полученным данным, была ассоциирована с HR в 2,44, что также соответствует данным литературы: в исследовании А. Schmittel и соавт. — 3,1, в работе S. Seregard и E. Kock (2009) — 1,41; аналогичная тенденция прослеживается при анализе экстраокулярного роста — 1,87 в полученных данных, 2,5 в исследовании А. Schmittel и соавт. и 1,26 — из анализа S. Seregard и E. Kock [24, 25]. По результатам анализа HR для клеточного типа были получены показатели 2,10–2,31, частично соответствующие данным S. Seregard и E. Kock — 1,25, и данным J. Gambrelle и соавт. (2007) — 3,66 [25, 26]. Сравнительный изолированный анализ показателей HR для мутационных изменений затруднен, поскольку обычно молекулярно-генетические нарушения оцениваются в рамках общих классификационных подходов. По данным одного из наиболее крупных анализов генетических нарушений, HR для нарушений хромосомы 3 оценивался в диапазоне 2,84–6,68, для aberrаций хромосомы 8 — в 5,07–21,51; в собственном исследовании делеция гена PPARG, ассоциированная с изменениями в хромосоме 3, соответствовала HR 2,62, амплификация гена MYC, ассоциированного с изменениями в хромосоме 8, — с 1,86 [28]. Таким образом, представленные оценки в целом соответствовали данным других исследований, что позволило судить об их убедительности и возможности обоснованного использования в разработке комплексной прогностической системы риска метастазирования УМ.

Разработанная прогностическая система требует валидации на данных других пациентов с УМ и может потребовать определенной оптимизации, в т. ч. включения других дополнительных прогностических факторов, так, из всего множества

морфологических факторов в рамках данной работы учитывался только клеточный тип опухоли. Также использование системы должно учитывать следующую особенность: отсутствие мутации в материале ТИАБ и соответствующее молекулярно-генетическое заключение не исключают наличия этой мутации в «нативной» ткани опухоли. Такая особенность обусловлена опухолевой гетерогенностью, характерной для УМ, и требует дальнейшего всестороннего изучения [28, 29].

Заключение

Разработанная комплексная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы, учитывающая данные ключевых клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов, позволила стратифицировать риск метастазирования по баллам и выделить три достоверно различающихся между собой ($p < 0,01$) категории прогноза: «неблагоприятный», «средний» и «благоприятный».

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.Р. Зарецкому за помощь в анализе результатов молекулярно-генетических исследований и А.В. Шацких за помощь в анализе результатов гистологического исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yang J., Manson D.K., Marr B.P., et al. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 175883401875717.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>.
- Kaliki S., Shields C., Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(2): 93.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.154367>.
- Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal Melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011; 118(9): 1881-1885.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>.
- Яровая В.А., Яровой А.А., Зарецкий А.Р., et al. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении. *Практическая медицина.* 2018; 114(3): 213-216. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiy-analiz-uvealnoy-melanomy-pri-organosohranyayuschem-lechenii>. [Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Zaretsky A.R., Molecular genetic testing of uveal melanoma in eye saving treatment. *Practical Medicine.* 2018; 114(3): 213-216. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiy-analiz-uvealnoy-melanomy-pri-organosohranyayuschem-lechenii>. (In Rus)].
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., et al. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8(2): 47-52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-patomorfologicheskikh-i-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-razviti-ekstrabulbarnogo-rosta-uvealnoy-melanomy>. [Saakyan S.V., Amiryanyan A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. *Russian Ophthalmological Journal.* 2015; 8(2): 47-52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-patomorfologicheskikh-i-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-razviti-ekstrabulbarnogo-rosta-uvealnoy-melanomy>. (In Rus)].
- Hoiom V., Helgadottir H. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016; Volume 9: 147-155.-DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S69210>.
- Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1).-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0>.
- Olopade O.I., Pichert G. Cancer genetics in oncology practice. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 895-908.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1011176107455>.
- Chattopadhyay C., Kim D.W., Gombos D.S., et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer.* 2016; 122(15): 2299-2312.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29727>.
- Зарецкий А.Р., Яровая В.А., Чудакова Л.В., et al. Опыт молекулярного тестирования увеальной меланомы I-III стадии при консервативном и хирургическом лечении. *Вопросы онкологии.* 2018; 5: 625-632.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-625-632>. [Zaretsky A.R., Yarovaya V.A., Chudakova L.V., et al. Molecular testing of stage I-III uveal melanoma in the context of conservative or surgical treatment: our experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 5: 625-632.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-625-632>. (In Rus)].

11. Gill H.S., Char D.H. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol.* 2012; 47(3): 246-253.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2012.03.038>.
12. Singh A.D., Zabor E.C., Radivoyevitch T. Estimating cured fractions of uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2021; 139(2).-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5720>.
13. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., et al. American joint committee on cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology.* 2013; 120(10): 2066-2071.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.012>.
14. Eleuteri A., Damato B., Coupland S.E., et al. Enhancing survival prognostication in patients with choroidal melanoma by integrating pathologic, clinical and genetic predictors of metastasis. *Int J Biomed Eng Technol.* 2012; 8(1): 18.-DOI: <https://doi.org/10.1504/IJBET.2012.045355>.
15. DeParis S.W., Taktak A., Eleuteri A., et al. External validation of the Liverpool uveal melanoma prognosticator online. *IOVS.* 2016; 57(14): 6116.-DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19654>.
16. Cunha Rola A., Taktak A., Eleuteri A., et al. Multicenter external validation of the Liverpool uveal melanoma prognosticator online: an OOG collaborative study. *Cancers (Basel).* 2020; 12(2): 477.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12020477>.
17. Souri Z., Wierenga A.P.A., van Weeghel C., et al. Loss of BAP1 is associated with upregulation of the NFkB pathway and increased HLA class I expression in uveal melanoma. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8): 1102.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11081102>.
18. Chana J.S., Cree I.A., Foss A.J.E., et al. The prognostic significance of c-myc oncogene expression in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 1998; 8(2): 139-144.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00008390-199804000-00006>.
19. Parrella P., Caballero O.L., Sidransky D., Merbs S.L. Detection of c-myc amplification in uveal melanoma by fluorescent in situ hybridization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(8): 1679-1684. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431428>.
20. Яровая В.А., Яровой А.А., Чудакова Л.В., и др. Комплексный анализ прогностической значимости aberrаций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой. *Успехи молекулярной онкологии.* 2022; 9(1): 57-63.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63>. [Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Chudakova L.V., Levashov I.A., Zaretsky A.R. Comprehensive analysis of chromosome 8 abnormalities and its prognostic value in patients with uveal melanoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2022; 9(1): 57-63.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63>. (In Rus)].
21. Яровая В.А., Шацких А.В., Зарезкий А.Р., et al. Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2021; 83(4): 14.-DOI: <https://doi.org/10.17116/ptol20218304114>. [Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Zaretsky A.R., et al. The prognostic value of uveal melanoma cell type. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021; 83(4): 14-21. (In Rus)].
22. Decatur C.L., Ong E., Garg N., et al. Driver mutations in uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(7): 728.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0903>.
23. Abd ElHafeez S., D'Arrigo G., Leonardis D., et al. Methods to analyze time-to-event data: the Cox regression analysis. Ed. by Georgakilas A. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 1-6.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1302811>.
24. Schmittl A., Bechrakis N.E., Martus P., et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer.* 2004; 40(16): 2389-2395.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.028>.
25. Seregard S., Kock E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2009; 73(4): 340-344.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00039.x>.
26. Gambrelle J., Grange J.D., Devouassoux Shisheboran M., et al. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefe's Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245(5): 657-663.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0477-1>.
27. Shields C.L., Say E.A.T., Hasanreisoglu M., et al. Personalized prognosis of uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period. *Ophthalmology.* 2017; 124(10): 1523-1531.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.04.003>.
28. de Lange M.J., Nell R.J., van der Velden P.A. Scientific and clinical implications of genetic and cellular heterogeneity in uveal melanoma. *Molecular Biomedicine.* 2021; 2(1): 25.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00048-x>.
29. Miller A.K., Benage M.J., Wilson D.J., et al. Uveal melanoma with histopathologic intratumoral heterogeneity associated with gene expression profile discordance. *Ocul Oncol Pathol.* 2017; 3(2): 156-160.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000453616>.

Поступила в редакцию / Received / 30.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Вера Андреевна Яровая / Vera A. Yarovaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>.

Илья Андреевич Левашов / Iliya A. Levashov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>.

Андрей Александрович Яровой / Andrey A. Yarovoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>.





© Н.В. Жукова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, П.А. Наймушина¹

Использование регрессионных деревьев для прогнозирования развития иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Natalia V. Zhukova^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Polina A. Naimushina¹

Using Regression Trees to Predict the Development of Immune-Mediated Adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy

¹St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation
²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек в ряде случаев может быть крайне тяжёлой и даже приводить к летальному исходу.

Цель. Поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии.

Материалы и методы. В данной работе проанализированы данные 60 пациентов с солидными опухолями, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек на базе Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера с 2018 до 2021 гг. Проводилось построение деревьев классификации для прогнозирования развития любого иммуноопосредованного нежелательного явления (иНЯ) на основе анализа возраста, пола, индекса массы тела, ECOG, экспрессии PD-L1, вида терапии, наличия сопутствующих заболеваний и оценки фракций лейкоцитов.

Результаты. Построенное дерево решений позволяет прогнозировать риск иНЯ с чувствительностью 93 %, специфичностью — 66 %, положительной прогностической ценностью — 78,9 % и отрицательной ценностью — 73,3 %. Наиболее значимыми параметрами оказались экспрессия PD-L1 (на иммунных и опухолевых клетках) и возраст.

Выводы. Экспрессия PD-L1 и возраст могут иметь предиктивный вес при прогнозировании риска возникновения иНЯ у больных, получающих терапию с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: иммунотерапия; иммуноопосредованные нежелательные явления; регрессионные деревья классификации

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Наймушина П.А. Использование регрессионных деревьев для прогнозирования развития иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(4): 677-684.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-677-684

Introduction. The toxicity of immune checkpoint inhibitors can be severe and in some cases fatal.

Aim. We conducted the trial to find predictive markers for the toxicity of immune therapy.

Materials and methods. In this paper, we analyzed data from 60 patients with solid tumors who received therapy with immune checkpoint inhibitors at the St. Petersburg City Oncology Dispensary from 2018 to 2021. A classification tree method was used to predict immune-related adverse events (irAEs) development based on analysis of age, sex, BMI, ECOG, PD-L1 expression, type of therapy, leukocyte fractions, and concomitant diseases variables.

Results. The constructed decision tree allows for predicting the risk of irAE with a sensitivity of 93 %, specificity of 66 %, positive predictive value of 78.9 %, and negative predictive value of 73.3 %. The most significant parameters were found to be PD-L1 expression (on immune and tumor cells) and age.

Conclusion. PD-L1 expression and age may have predictive value in forecasting the risk of irAE in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy.

Keywords: immunotherapy; immune-related adverse events; decision tree regression

For Citation: Natalia V. Zhukova, Rashida V. Orlova, Polina A. Naimushina. Using regression trees to predict the development of immune-mediated adverse events in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(4): 677-684. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-677-684

✉ Контакты: Жукова Наталья Владимировна, drnvz@yandex.ru

Таблица 1. Характеристики пациентов в исследовании

Характеристики пациентов	Количество (процент)
Пол	
Мужской	29 (48,3 %)
Женский	31 (51,6 %)
Возраст разброс (медиана)	35–80 лет (медиана — 61 год)
Гистологический диагноз	
Меланома кожи	41 (65 %)
Меланома слизистых	1 (1,6 %)
Метастазы меланомы без ВПО	3 (5 %)
НМРЛ	4 (8,3 %)
МРЛ	1 (1,6 %)
Плоскоклеточный рак легкого	3 (5 %)
Колоректальный рак	2 (3,3 %)
Рак мочевого пузыря	1 (1,6 %)
Рак желудка	3 (5 %)
Терапия	
Комбинированная иммунотерапия**	9 (15 %)
Моноиммунотерапия*	51 (85 %)
Линия терапии	
1-я	32 (53 %)
2-я	10 (17 %)
3-я и последующие	8 (13 %)
Адьювантное лечение	10 (17 %)
Токсичность	
Эндокринная токсичность	11 (18 %)
Кожная токсичность	11 (18 %)
Гепатотоксичность	3 (5 %)
Пневмонит	2 (3 %)
Периферическая нейропатия	2 (3 %)
Гастроинтестинальная токсичность	2 (3 %)
Иммуноопосредованный артрит	6 (10 %)

Примечания: * — ниволумаб, пембролизумаб или пролголимаб; ** — комбинация ниволумаба и ипилимумаба.

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study

Patients characteristics	Quantity (per cent)
Sex	
Male	29 (48,3 %)
Female	31 (51,6 %)
Age range (median)	35–80 лет (медиана — 61 год)
Histology	
Melanoma of the skin	41 (65 %)
Mucosal melanoma	1 (1,6 %)
Melanoma metastases without primary site	3 (5 %)
NSCLC	4 (8,3 %)
SCLC	1 (1,6 %)
Squamous cell lung cancer	3 (5 %)
Colorectal cancer	2 (3,3 %)
Bladder cancer	1 (1,6 %)
Gastric cancer	3 (5 %)
Therapy	
Combined immunotherapy**	9 (15 %)
Monoimmunotherapy*	51 (85 %)
Therapy line	
1-st	32 (53 %)
2nd	10 (17 %)
3+	8 (13 %)
Adjuvant treatment	10 (17 %)
Toxicity	
Endocrine toxicity	11 (18 %)
Skin toxicity	11 (18 %)
Hepatotoxicity	3 (5 %)
Pneumonitis	2 (3 %)
Peripheral neuropathy	2 (3 %)
Gastrointestinal toxicity	2 (3 %)
Immune-related arthritis	6 (10 %)

* — nivolumab, pembrolizumab or prolgolimab; ** — a combination of nivolumab and ipilimumab.

Введение

Иммунотерапия совершила настоящую революцию в лечении злокачественных новообразований и в 2013 г. была названа журналом *Cancer Immunotherapy* «прорывом года». Однако токсичность иммунопрепаратов стала новым вызовом для ученых и практикующих врачей, поскольку протекает по совершенно иным механизмам, нежели токсичность химиотерапевтических лекарственных препаратов. В некоторых случаях тяжёлая токсичность может привести к летальному исходу. В метаанализе Costa и соавт. (2017) изучалась токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors) — анти-PD-1-антител [1]. Было показано, что относительный риск смерти из-за токсичности, связанной с лечением, объединённый из 6 исследований, был оценен в 0,45 (95 % ДИ 0,19–1,09; $p = 0,076$). Абсолютный риск смерти из-за связанной с лечением токсичности среди этих пациентов составил 0,25 %. Тем не менее в том же исследовании было отмечено, что нежелательные явления 3–4 степени реже встречались среди пациентов, получавших иммунотерапию, по сравнению со стандартным лечением. Относительный риск составил 0,39 (95 % ДИ 0,29–0,53; $p < 0,001$) [1].

Учитывая тот факт, что в случае развития серьёзных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) (степень 3–4 по СТСАЕ) многие международные организации рекомендуют прекратить использование иммунотерапевтических препаратов [2, 3], а также то, что тяжёлые побочные явления могут значительно ухудшать качество жизни пациента и даже представлять опасность для жизни, важность их предотвращения становится очевидной. Более того, в метаанализе Hussaini и соавт. было показано, что, по-видимому, существует тесная связь между возникновением и выраженностью иммуноопосредованных явлений и противоопухолевой эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек [4]. Поскольку показания к назначению этих препаратов постоянно расширяются, поиск предикторов эффективности и токсичности становится первоочередной задачей. Целью нашего исследования был поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 60 пациентов Городского Клинического Онкологического Диспансера, получавших лечение ингибиторами иммунных контрольных точек в период с 2018 по 2021 гг. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Наблюдались следующие нежелательные явления:

- со стороны кожи: сыпь, витилиго, буллезные дерматозы, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром;
- со стороны пищеварительной системы: диарея, колит, гастрит, энтерит, панкреатит;
- со стороны печени: повышение уровня трансаминаз, гепатит;
- со стороны дыхательной системы: пневмонит, плеврит, саркоидоз;
- со стороны эндокринной системы: тиреоидит, гипопаратиреоз, сахарный диабет 1 типа;
- со стороны костно-мышечной системы: артрит, миозит, синдром полимиалгии;
- со стороны мочевыделительной системы: нефрит;
- со стороны нервной системы: миастения, синдром Гийена – Барре, периферическая невропатия, вегетативная невропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит;
- со стороны системы кроветворения: аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, иммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия.

Степень токсичности оценивалась по системе СТСАЕ [5].

Следующие переменные оценивались в качестве независимых переменных развития иНЯ:

- возраст;
- пол;
- индекс массы тела (ИМТ);
- состояние по шкале ECOG до начала терапии (0-1 против 2-3);
- CPS (combined predictive score);
- экспрессия PD-L1 на иммунных клетках;
- экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках;
- препарат (монотерапия ингибиторами PD(L)-1 или комбинация ингибитора PD(L)-1 с анти-CTLA-препаратом);
- сопутствующие заболевания (наличие или отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии);
- линия терапии;
- количество лейкоцитов (тыс/мкл);
- количество нейтрофилов (тыс/мкл);
- количество лимфоцитов (тыс/мкл);
- соотношение нейтрофилов к лимфоцитам;
- количество пораженных опухолью и/или метастазами органов.

Данные параметры были выбраны на основе литературных данных о возможных клинико-лабораторных предикторах токсичности иммунотерапии.

Критериями включения в исследование были:

- верифицированный гистологически диагноз онкологического заболевания;
- получение лечения иммунотерапевтическими препаратами в адьювантном режиме;
- получение лечения иммунотерапевтическими препаратами при метастатическом заболевании или рецидиве;
- возраст 18 лет и старше.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.26. Для поиска связи между исследуемыми количественными признаками использовался метод построения регрессионных деревьев решений.

Построение дерева классификации осуществлялось методом CRT. Для оценки качества классификации использовались показатели точности, чувствительности и специфичности с 95 % доверительными интервалами.

«Наилучшее» дерево удалось построить при следующих установках: метод ветвления — полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу CRT (Classification and Regression Trees, деревья классификации и регрессии), критерий согласия — мера Джини; априорные вероятности — оцениваемые; цены ошибок классификации — равные; правило остановки — прямая остановка; условия остановки — доля неклассифицированных 0,05. Классификация осуществлялась на два класса: отсутствие или наличие иНЯ любой степени в процессе лечения.

Результаты

Схема построенного дерева решений представлена на рис. 1.

Данное дерево классификации состоит из 4 уровней и содержит 10 узлов. Точность клас-

сификации пациентов с применением данного дерева классификации составила 80 %. Эффективность предсказания развития иНЯ с использованием построенного дерева решений представлена в табл. 2.

Качество прогнозирования помогают оценить дополнительные параметры, такие, как чувствительность и специфичность модели, а также положительная и отрицательная прогностическая ценность. Чувствительность модели для выявления пациентов с развившимися иНЯ составляет 93 %, специфичность — 66 %. Положительная прогностическая ценность для данной модели составляет 78,9 %, отрицательная прогностическая ценность — 73,3 %.

Значимость анализированных переменных предсказания риска иНЯ представлена на рис. 2. В результате построения дерева классификации для определения наличия или отсутствия у пациентов иммуноопосредованных осложнений в математическую модель включено 4 наиболее значимых признака: экспрессия PD-L1 (на иммунных клетках), возраст, экспрессия PD-L1 (на опухолевых клетках) и CPS.

Обсуждение

Опубликованные на сегодняшний день исследования иммунотерапии в основном касаются показателей, позволяющих предсказывать её эффективность. Например, предикторами эффективности, согласно литературным данным, являются уровень экспрессии PD-L1 на иммунных и опухолевых клетках и значение CPS. В то же время в настоящее время существует ограниченное число работ, посвящённое предикторам токсичности терапии ИКТ. Поэтому в данной работе проанализированы не только описанные ранее предикторы токсичности (пол,

Таблица 2. Диагностическая эффективность модели прогнозирования иммуноопосредованных нежелательных явлений

Table 2. Diagnostic effectiveness of the model for predicting immune-mediated adverse events

Выявленные	Предсказанные		
	Отсутствие ИОНЯ	Наличие ИОНЯ	Доля правильных
Отсутствие ИОНЯ	20	10	66,70 %
Наличие ИОНЯ	2	28	93,30 %
Общая процентная доля	36,70 %	63,30 %	80,00 %

Revealed	Predicted		
	No IRAES	Presence of IRAES	Percent correct
No IRAES	20	10	66,70 %
Presence of IRAES	2	28	93,30 %
Total percentage	36,70 %	63,30 %	80,00 %

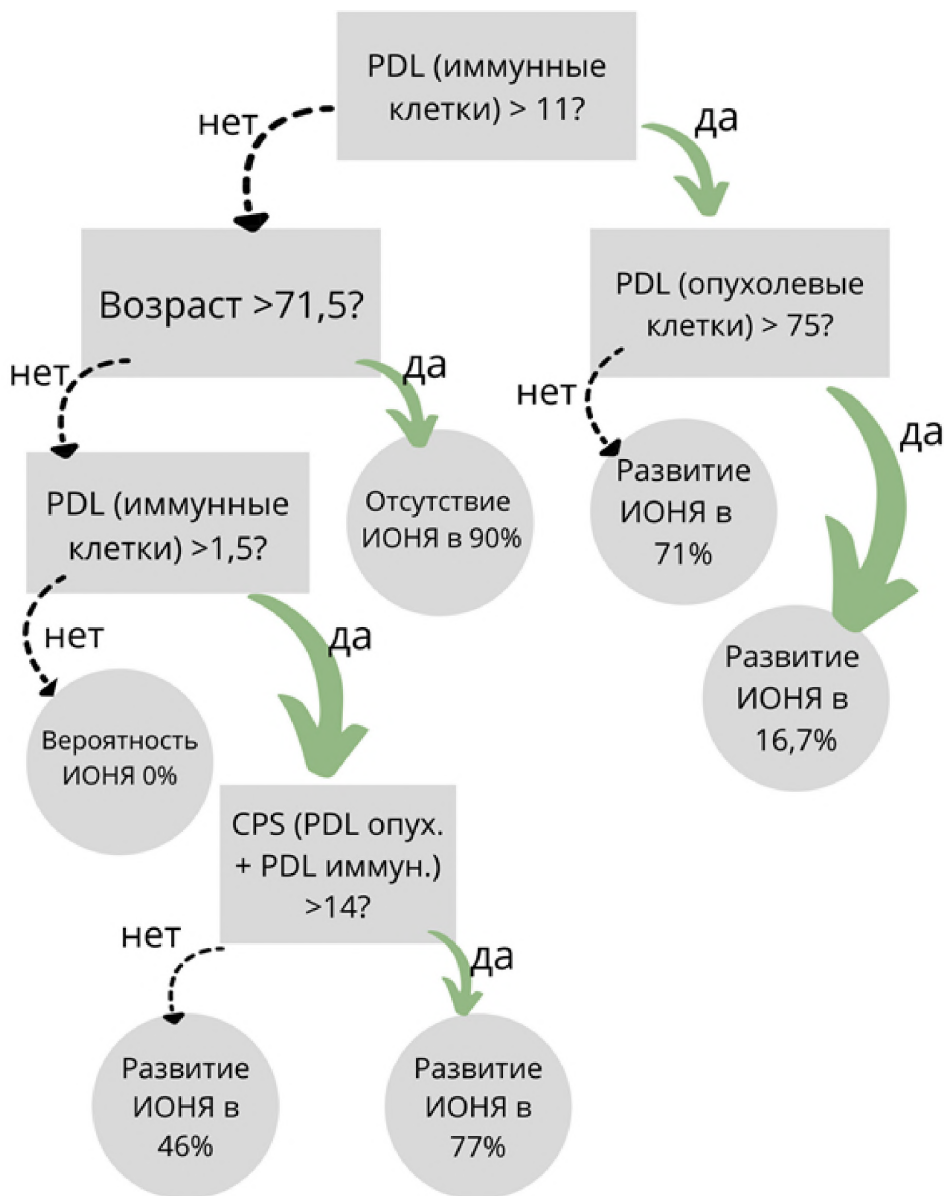


Рис. 1. Схематичное изображение дерева классификации. Корневые и внутренние узлы дерева обозначены прямоугольниками, конечные — кругами. Сплошной стрелкой обозначен утвердительный ответ на вопрос, пунктирной — отрицательный
 Fig. 1. Schematic representation of the classification tree. The root and internal nodes of the tree are depicted as rectangles, and the terminal nodes as circles. A solid arrow indicates a positive answer to the question, while a dashed arrow indicates a negative answer

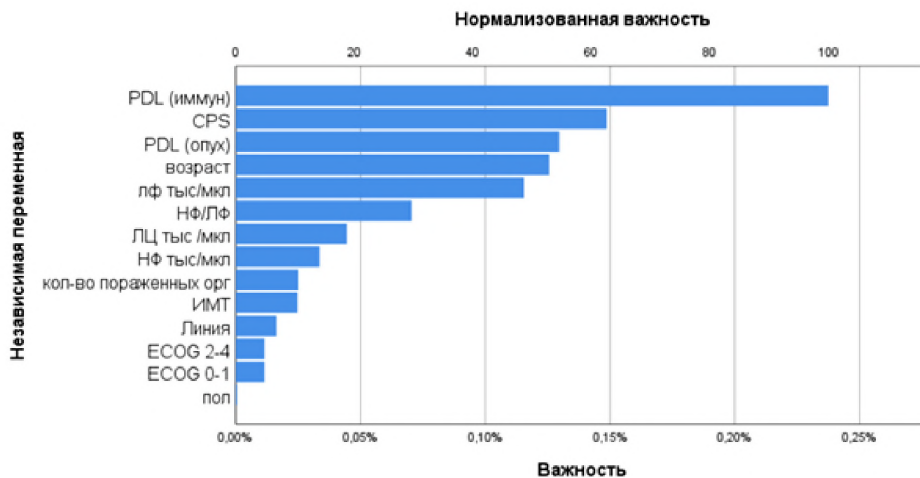


Рис. 2. Нормализованная важность предикторов токсичности
 Fig. 2. Normalized importance of toxicity predictors

количество лейкоцитов и лимфоцитов, отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов), но и те показатели, которые в литературе фигурируют как предикторы эффективности иммунотерапии. Такое решение принято, поскольку существуют данные о взаимосвязи между эффективностью и токсичностью терапии ИКТ. Например, в работе Hussaini и соавт. [4] показано, что развитие ИОНЯ напрямую связано с такими показателями, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа, вне зависимости от локализации опухоли, используемого препарата и вида иммуноопосредованной токсичности.

С увеличением количества локализаций и клинических ситуаций, при которых одобрено применение иммунотерапии, нарастает необходимость в определении предикторов эффективности и токсичности ИКТ, поскольку только грамотная стратификация пациентов и определение факторов риска может позволить получить максимальную клиническую пользу от лечения и предотвратить тяжелые осложнения. Было доказано, что прогностическими факторами противоопухолевой эффективности являются несколько биомаркеров, например, экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), нагрузка опухолевых мутаций (TMB) и высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) / нарушения в системе репарации ДНК (дефицит MMR, dMMR). Тем не менее существует потребность в определении в эффективных биомаркеров, которые предсказывают токсичность лечения.

В обзоре Xu и соавт., опубликованном в 2020 г., были суммированы существующие данные о показателях и состояниях, которые потенциально могли бы сыграть роль предиктивных маркеров токсичности [6]. В статье проанализирован обширный перечень потенциальных предиктивных маркеров. Так, для ипилиумаба возможной предиктивной значимостью может обладать абсолютное число эозинофилов, абсолютное число нейтрофилов, уровень Tregs, ИЛ-17, ИЛ-6; для PD(L)-1-ингибиторов — абсолютное число лейкоцитов, относительное число лимфоцитов, ревматоидный фактор, АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину и т. д.

В работе Valpione и соавт. была показана связь пола с возникновением иммуноопосредованной токсичности. У пациентов женского пола отмечалось большее количество иммуноопосредованных побочных эффектов (OR = 1,5, 95 % CI 1,06–2,16, p = 0,022) [7].

В работе Fujisawa и соавт. проводился однофакторный и многофакторный анализ показате-

лей крови. Отмечено, что увеличение количества лейкоцитов (WBC) и снижение относительного количества лимфоцитов (RLC) являются независимыми факторами легочной или гастроинтестинальной токсичности [8].

Также предиктивная роль таких показателей, как число лимфоцитов, эозинофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам, описывается в работе Н.В. Жуковой, Р.В. Орловой и соавт. [9].

Как и в случае терапии анти-CTLA-4, у женщин наблюдалась более высокая вероятность развития всех степеней токсичности, связанных с PD-1 (в основном пневмонита и эндокринной токсичности). Интересно, что эндокринопатии чаще встречались у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе или мужчин (67 % против 60 % против 46 %) [10]. Женский пол известен как один из факторов риска аутоиммунных заболеваний, что позволяет сделать предположение о том, что различие в уровнях половых гормонов у пациентов могут быть ассоциированы с частотой развития ИОНЯ.

В данной работе удалось выявить предиктивную значимость таких показателей, как возраст и уровень экспрессии PD-L1 на иммунных и опухолевых клетках, а также значение CPS, в отношении токсичности иммунотерапии. Принимая во внимание описанную в работе Hussaini и соавт. [4] корреляцию между эффективностью и токсичностью можно заключить, что полученные результаты по большей части согласуются с литературными данными. Тем не менее в данной работе показана также связь возраста с вероятностью развития иммуноопосредованной токсичности, что можно объяснить тем, что распределение пациентов по возрасту сильно отличается от нормального, либо ограниченностью выборки. Связь количества лимфоцитов и лейкоцитов, а также отношения числа лейкоцитов к числу нейтрофилов с риском токсичности иммунотерапии в данной работе не выявлена, что может быть связано с недостаточной мощностью данного исследования.

Ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки (60 чел.) и её гетерогенность по нозологическим формам и проведённому лечению. Эти особенности могли вызвать определенные смещения в полученных нами результатах, что требует их проспективной валидации.

Выводы

Такие показатели, как возраст, экспрессия PD-L1 на иммунных и на опухолевых клетках

и CPS, по всей вероятности, могут иметь предиктивный вес при прогнозировании риска возникновения иммуноопосредованной токсичности терапии с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Используя дерево классификации, построенное на основе точки отсечения перечисленных показателей, возможно создание калькулятора вероятности развития иммуноопосредованных осложнений, который может использоваться в ежедневной практике врача-онколога.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Новикю за помощь в проведении математической обработки результатов исследования и оформлении полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients included in the study received treatment as part of routine practice after signing informed consent for treatment. Personal data of the patients were not used in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Орлова Р.В., Жукова Н.В. — идея публикации, редактирование статьи;
Жукова Н.В., Наймушина П.А. — отбор исследований;
Наймушина П.А., Жукова Н.В. — внесение информации об исследованиях и проведение анализа;
Наймушина П.А., Жукова Н.В. — написание текста статьи.

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

Authors' contributions

Orlova R.V., Zhukova N.V. — conceived the concept of the publication, edited the manuscript;
Zhukova N.V., Naimushina P.A. — selected the studies;
Naimushina P.A., Zhukova N.V. — entered the data and conducted the analysis;

Naimushina P.A., Zhukova N.V. — wrote the manuscript.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Costa R., Carneiro B., Agulnik M., et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2016; 8(5): 8910-8920.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13315>.
- Puzanov I., Diab A., Abdallah K., et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017; 5(1): 95.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>.
- Haanen J.B., Obeid M., Spain L., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Elsevier*. 2017; 28: iv119-iv142.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
- Hussaini S., Chehade R., Boldt R., et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev Elsevier*. 2021; 92.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102134>.
- Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., et al. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13: 28-41.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41>. [Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., et al. General principles of anti-tumour drug therapy. RUSSCO Practice Guidelines, Part 1. *Malignant Tumours*. 2023; 13: 28-41.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41>. (in Rus)].
- Xu Y., Fu Y., Zhu B., et al. Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Toxicities. *Front Immunol*. 2020; 11: 2023.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02023>.
- Valpione S., Pasquali S., Campama L., et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *J Transl Med*. 2018; 16(1): 94.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1467-x>.
- Fujisawa Y., Yoshino K., Otsuka A., et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. *J Dermatol Sci*. 2017; 88(2): 225-231.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.07.007>.
- Жукова Н., Орлова Р., Малкова А., et al. Предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений. *Вопросы Онкологии*. 2022; 68(1): 29-33.-EDN: SQLIZN.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-29-33>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1335>. [Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M., et al. Predictive biomarkers of immune-related adverse events. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(1): 29-33.-EDN: SQLIZN.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-29-33>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1335>].

voprosyoncologii.ru/index.php/journal/article/view/1335. (in Rus)].

10. Duma N., Abdel-Ghani A., Yadav S., et al. Sex differences in tolerability to anti-programmed cell death protein 1 therapy in patients with metastatic melanoma and non-small cell lung cancer: are we all equal? *The Oncologist*.

2019; 24(11): e1148-e1155.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0094>.

Поступила в редакцию / Received / 19.11.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 16.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Наталья Владимировна Жукова / Natalia V. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>, SPIN-code: 3480-2098.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN-code: 9932-6170.

Полина Андреевна Наймушина / Polina A. Naimushina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>, SPIN-code: 7647-5850.





© М.В. Беркут¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}, В.И. Тюрин¹, Н.В. Митюшкина¹,
 А.С. Артемьева¹, А.К. Носов¹

Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ

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

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

© Mariya V. Berkut¹, Evgeniy N. Imyanitov^{1,2}, Vladislav I. Tiurin¹, Natalya V. Mitiushkina¹,
 Anna S. Artemyeva¹, Alexander K. Nosov¹

Clinical Evaluation of the Significance of FGFR2/3 Genomic Alterations in Urothelial Cancer: A Retrospective Analysis

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

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

Введение. Выбор оптимального периоперационного лекарственного лечения локализованного уротелиального рака (УР) опирается на клинические и морфологические особенности опухоли, а также соматический статус пациента. В медицинской практике отсутствуют предиктивные биомаркеры, способные сократить избыточное лечение пациентов и выявить заранее клинические случаи, которые не будут отвечать на проводимую терапию.

Цель. Данное исследование направлено на оценку безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с УР в зависимости от изменений в генах рецептора фактора роста фибробластов (Fibroblast growth factor receptors; *FGFR*) и проведенной нео- и/или адъювантной лекарственной терапии.

Материалы и методы. Выполнено молекулярно-генетическое тестирование 24 образцов операционного материала, полученного после выполнения радикальной цистэктомии у больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП). Все образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые парафином, были подвергнуты мануальной микродиссекции опухолевых клеток. Нуклеиновые кислоты были выделены из срезов с помощью фенол-хлороформной экстракции. Наличие мутаций в гене *FGFR3* и транслокаций с участием генов *FGFR2* и *FGFR3* в исследованных образцах определяли при помощи собственной тест-системы, разработанной на основе высокочувствительных методов — цифровой капельной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР в реальном времени.

Результаты. В группу клинически значимых мутаций/транслокаций генов *FGFR* включено 6 случаев (25,0 %): мутации в гене *FGFR3* составили 4 случая и два случая транслокации *FGFR3*. Во вторую группу включены пациенты без выявленных мутаций в генах *FGFR2/3* ($n = 18$). Неоадъювантная лекарственная терапия (НТ) проведена в 50,0 % случаев в группе aberrаций семейства генов *FGFR* и в 72,2 % случаев в группе без мутаций ($p = 0,362$). Адъювантная лекарственная терапия (АТ) проведена в половине случаев в каждой из групп пациентов ($p = 1,0$). Частота

Introduction. The selection of the optimal pharmacological treatment for urothelial cancer (UC) depends on the clinical and morphological characteristics of the tumor as well as the somatic status of the patient. Predictive biomarkers that can reduce overtreatment of patients and identify cases that will not respond to chemotherapy are currently lacking in medical practice.

Aim. This study aims to retrospectively evaluate recurrence-free and overall survival in patients with UC based on fibroblast growth factor receptor (FGFR) alterations and neo- and/or adjuvant drug therapy.

Materials and Methods. Molecular genetic testing was performed on 24 samples of surgical material obtained after radical cystectomy in patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC). All formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples were subjected to manual microdissection of tumor cells. Nucleic acids (DNA and RNA) were extracted from the sections using phenol-chloroform extraction. The presence of mutations in the *FGFR3* gene and translocations involving the *FGFR2* and *FGFR3* genes in the samples tested was determined using a proprietary test system developed based on highly sensitive methods - digital droplet PCR and real-time PCR.

Results. The group of clinically significant mutations/translocations of FGFR genes included 6 cases (25.0 %): mutations in the *FGFR3* gene accounted for 4 cases and 2 cases of *FGFR3* translocation. The second group included patients without *FGFR2/3* mutational burden ($n = 18$). Neoadjuvant therapy (NT) was given in 50.0 % of cases in the FGFR aberration group and in 72.2 % of cases in the non-mutation group ($p = 0.362$). Adjuvant therapy (AT) was administered in half of the cases in each patient group ($p = 1.0$). The recurrence rate of MIBC with NT did not depend on mutation status and

рецидива УР при применении НТ не зависела от мутационного статуса и не влияла на показатели БРВ и ОВ. При оценке взаимосвязи БРВ с АТ методом регрессии Кокса установлено, что только проведение послеоперационной терапии снижало риск развития рецидива УР в 4,687 раза (HR 0,213, 95 % ДИ: 0,062–0,734; $p = 0,014$) вне зависимости от клинико-морфологических показателей, в т. ч. и статуса aberrаций в генах семейства *FGFR*.

Выводы. Данный ретроспективный анализ эффективности проведенной периоперационной лекарственной терапии не продемонстрировал зависимость выявления aberrаций в генах *FGFR2/3* от клинико-морфологических показателей и показателей онкологической выживаемости.

Ключевые слова: уротелиальный рак; рак мочевого пузыря; *FGFR3*; мутация; транслокация

Для цитирования: Беркут М.В., Имянитов Е.Н., Тюрин В.И., Митюшклина Н.В., Артемьева А.С., Носов А.К. Клиническая оценка значимости изменений в генах *FGFR2/3* при уротелиальном раке: ретроспективный анализ. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 685-695.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695

✉ Контакты: Беркут Мария Владимировна, berkutv91@gmail.com

Введение

Рак мочевого пузыря занимает десятое место среди онкологических заболеваний в мире и шестое место в Российской Федерации (РФ) [1, 2]. В 2022 г., по данным Национального Канцер-регистра РФ, было выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 13 695 случаев (2,19 %) относились к раку мочевого пузыря [2]. При этом на момент первичного обращения у 25–30 % больных уже имеется вовлечение мышечного слоя стенки мочевого пузыря, для которого основным методом лечения в соответствии с клиническими рекомендациями остается радикальная цистэктомия (РЦЭ) [3].

Результаты десятилетнего наблюдения за пациентами после РЦЭ демонстрируют неудовлетворительные показатели общей выживаемости: 43 % — по данным J.P. Stein и соавт. (2001); 43,4 % — по данным Б.К. Комякова и соавт. (2016); 58,2% — в аналитической работе В.А. Перепечая и соавт. (2017) [4, 5, 6]. Указанные статистические данные демонстрируют, что изолированное применение хирургического вмешательства не приводит к излечению большинства пациентов, поэтому при адекватных показателях скорости клубочковой фильтрации (> 60 мл/мин) пациентам требуется проведение НТ [3]. Однако основными причинами отказа от применения предоперационной лекарственной терапии остаются высокая токсичность цисплатин-содержащих схем лечения и небольшой выигрыш для пациентов в показателях общей выживаемости, составляющий от 5 % до 10 % [7]. Вопрос о целесообразности адъювантной терапии, оптимальном режиме химиотерапии и о сроках ее проведения остается предметом клинических исследований.

did not affect DFS and OS. When evaluating the relationship between DFS and AT using Cox regression, postoperative therapy alone was associated with a 4.687-fold reduction in the risk of MIBC recurrence (HR 0.213, 95 % CI: 0.062–0.734; $p = 0.014$), independent of clinical and morphological indicators, including *FGFR* aberration status.

Conclusion. This retrospective analysis of the efficacy of perioperative drug therapy did not show any dependence of aberration rates in the *FGFR2/3* genes on clinical and morphological parameters or oncological survival.

Keywords: urothelial cancer; bladder cancer; *FGFR3*; mutation; translocation

For Citation: Mariya V. Berkut, Evgeniy N. Imyanitov, Vladislav I. Tiurin, Natalya V. Mitiushkina, Anna S. Artemyeva, Alexander K. Nosov. Clinical evaluation of the significance of *FGFR2/3* genomic alterations in urothelial cancer: a retrospective analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 685-695. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695

На данный момент выбор оптимального лекарственного лечения УР опирается на клинические и морфологические особенности опухоли, а также соматический статус пациента. В медицинской практике отсутствуют предиктивные биомаркеры, способные сократить избыточное лечение пациентов и выявить клинические случаи, которые не будут реагировать на химиотерапию [8]. Важно отметить, что использование консенсуса Европейской ассоциации урологии по молекулярной классификации МИРМП может оказать дополнительное влияние на эффективность выбора лекарственной терапии для пациентов с уротелиальным раком [9]. Понимание фенотипической структуры опухоли, молекулярной биологии и целенаправленное применение препаратов, например, тирозинкиназных ингибиторов фактора роста фибробластов, предоставляет возможность для улучшения результатов лечения УР. Данное исследование направлено на ретроспективную оценку безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с УР в зависимости от изменений в генах рецептора фактора роста фибробластов и проведенной нео- и/или адъювантной лекарственной терапии.

Материалы и методы

Данная работа является ретроспективным когортным исследованием, выполненным на базе отделения онкоурологии и лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В анализ включены результаты лечения 24 пациентов, которым с февраля 2017 по сентябрь 2023 гг. проведено комбинированное лечение в объеме радикальной цистэктомии с нео- и/или адъювантной терапией.

24 образца опухолевой ткани после РЦЭ, фиксированные в формалине и залитые парафином, были подвергнуты мануальной микродиссекции опухолевых клеток. Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) были выделены из срезов с помощью фенол-хлороформной экстракции [10]. Наличие мутаций в гене *FGFR3* и транслокаций с участием генов *FGFR2* и *FGFR3* в исследованных образцах определяли молекулярно-генетическими методами, как было описано ранее [11]. В частности, для выявления четырех соматических мутаций в гене *FGFR3* (*c.746C>G p.S249C COSM715*; *c.1118A>G p.Y373C COSM718*; *c.742C>T p.R248C COSM714*; *c.1108G>T p.G370C COSM716*) использовали подход на основе цифровой капельной ПЦР. ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией применялась для выявления распространенных слияний: *FGFR3-TACC3v1 (F17;T11)*, *FGFR3-TACC3v3 (F17;T10)*, *FGFR3-BAIAP2L1 (F17;B2)*, *FGFR2-BICC1 (F17;B3)* и *FGFR2-CASP7 (F17;C2)*. Частота выявления мутации в гене *FGFR3* составила четыре случая (14,8 %) и два случая транслокации *FGFR3* (7,4 %).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.5 (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). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более десяти), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее десяти). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка функции вы-

живаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Майера, статистическая значимость оценена при помощи Log rank теста.

Результаты

Всего в ретроспективный анализ включено 16 (66,7 %) мужчин и 8 (33,3 %) женщин. Группы были сбалансированы по возрасту пациентов, индексу массы тела и гистологическому варианту опухоли (см. табл. 1). Курильщики преобладали в группе отсутствия клинически значимых мутаций/транслокаций генов *FGFR2/3* – семь случаев (38,9 %).

Среднее время от момента выявления МИРМП до проведения радикального хирургического лечения в группах составило $178,54 \pm 128,81$ дней и статистически не отличалось между группами ($p = 0,250$). НТ проведена в 50,0 % случаев в группе мутаций/транслокаций генов семейства *FGFR* и в 72,2 % случаев в группе без генетических изменений ($p = 0,362$). При этом в группе геномно-стабильных опухолей платиносодержащая НТ химиотерапия проводилась у меньшего числа пациентов — ($n = 7$) 38,9 %, в остальных случаях (61,1 %) пациенты получили лекарственное лечение, включающее иммунотерапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) PD-1 и PD-L1 в монорежиме или в комбинации с другими препаратами. Среднее число циклов НТ между группами не отличалось ($p = 0,810$). АТ проведена в половине случаев в каждой из групп пациентов ($p = 1,0$), при этом в подавляющем числе случаев использовался ИКТ PD-1 в монорежиме: у десяти (55,6 %) пациентов в группе без мутаций и у двух больных (16,7 %) с выявленными точечными мутациями в гене *FGFR3*.

Хирургическое лечение выполнено всем 24 пациентам в объеме РЦЭ с различными вариантами уродеривации: во второй группе без мутаций *FGFR2/3* – в одном случае (5,6 %) сформирован ортотопический резервуар, в большинстве случаев (72,2 %) выполнена гетеротопическая деривация. В группе с абберациями семейства генов *FGFR2/3* у трех пациентов выполнена гетеротопическая уродеривация и у одного пациента операция завершена наложением нефростомического дренажа. По вариантам уродеривации группы были сопоставимы ($p = 0,081$).

При оценке частоты рецидива МИРМП при комбинированном лечении в зависимости от мутационного статуса не установлено значимых отличий по продолжительности БРВ (log rank test $p = 0,414$): медиана в группе без аббераций генов семейства *FGFR* составила 25,0 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 12 – ∞ мес.), медиана БРВ в группе пациентов с выявленными мутациями и транслокациями генов семейства

FGFR не превышала 10,0 мес. от начала лечения (95 % ДИ: 3 – ∞ мес.) (см. рис. 1). Трехлетняя БРВ в группе с абберациями в гене *FGFR3* была несколько ниже, и составила 41,7 % (95 % ДИ: 5,6–76,7) в сравнении с группой больных без аббераций в генах *FGFR2/3*– 49,8 % (95 % ДИ: 23,7–71,3). Медиана продолжительности общей выживаемости не была достигнута в обеих группах ($p = 0,907$), при этом трехлетняя ОВ в группе с мутациями составила 83,3 % (95 % ДИ: 27,3–97,5), а в группе без мутаций была незначительно выше 85,6 % (95 % ДИ: 52,5–96,3) (см. рис. 2).

Дополнительно были проанализированы результаты в зависимости от проведенной неоадьювантной и/или адьювантной терапии. Так, проведение НТ не оказало значимого влияния на частоту рецидивов УР: медиана БРВ в группе без НТ составила 25,0 мес. (95 % ДИ: три – ∞ мес.), а группе с предоперационной терапией была выше на девять мес. – 34,0 мес. от начала

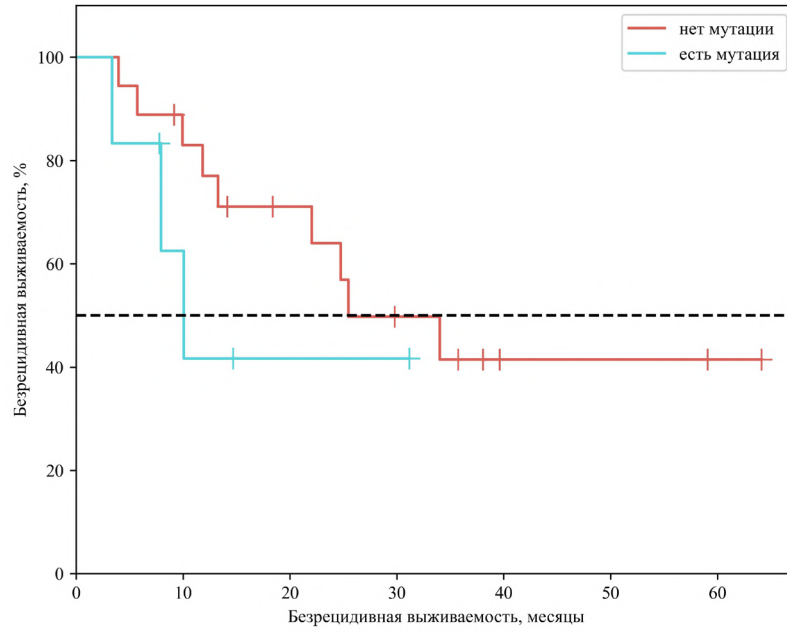
лечения пациента (95 % ДИ: 10 – ∞ мес.). Трехлетняя БРВ составила в группах 43,8 % (95 % ДИ: 10,1–74,2) и 50,5 % (95 % ДИ: 22,1–73,4) соответственно ($p = 0,920$) (см. рис. 3).

Анализ влияния адьювантной терапии на продолжительность БРВ показал, что медиана в группе пациентов без терапии составила 12 мес. (95 % ДИ: 6–34 мес.), а в группе проведения АТ медиана БРВ не была достигнута (95 % ДИ: 3 – ∞ мес.). При оценке трехлетней БРВ в группе больных без АТ составила 17,9 % (95 % ДИ: 1,1–51,6), а в группе пациентов, которым проводилась АТ с ИКТ составила 65,8 % (95 % ДИ: 32,0–85,8, $p = 0,011$) (см. рис. 4). При оценке взаимосвязи БРВ с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса установлено, что только проведение АТ снижало риск развития рецидива в 4,687 раза (HR 0,213, 95 % ДИ: 0,062–0,734; $p = 0,014$) вне зависимости от других показателей, в т. ч. и статуса аббераций *FGFR*.

Таблица 1. Базовая характеристика включенных пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients included

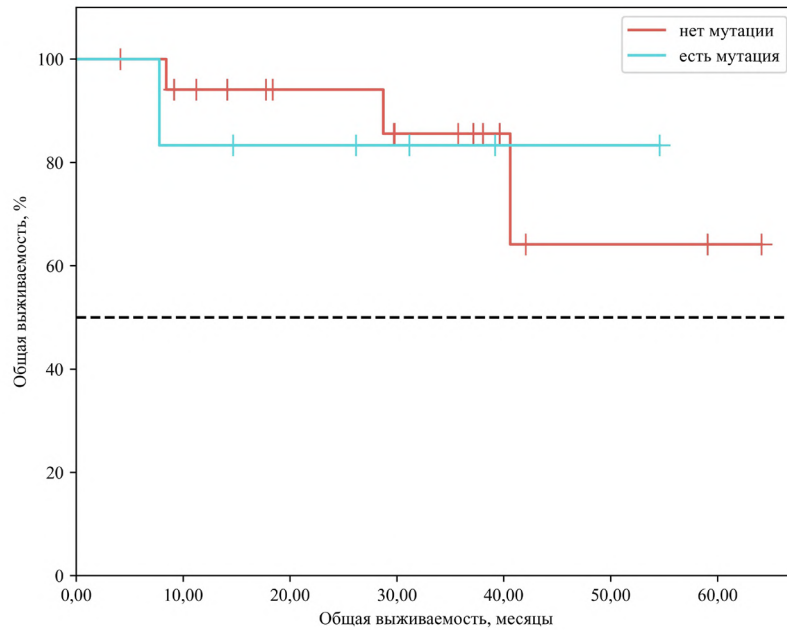
Параметр	Абберации в генах <i>FGFR2/3</i> n = 6	Нет абберации в генах <i>FGFR2/3</i> n = 18	P value
Пол, мужской, абс. (%)	4 (66,7)	12 (66,7)	1,0
Курение в анамнезе, абс. (%)	0 (0,0)	7 (38,9)	0,130
Возраст M ± SD (95 % CI), годы	67,8 ± 13,0 (54,2 – 81,5)	62,8 ± 11,3 (57,2 – 68,4)	0,370
ИМТ M ± SD (95 % CI)	25,57 ± 3,10 (22,32 – 28,82)	28,40 ± 5,25 (25,79 – 31,01)	0,228
Гистологический вариант, абс. (%) – уротелиальный тип; – вариантный тип	5 (83,3) 1 (16,7)	14 (77,8) 4 (22,2)	1,0
cT1N0, абс. (%)	1 (16,7)	2 (11,1)	0,349
cT2N0, абс. (%)	2 (33,3)	10 (55,6)	
cT3N0, абс. (%)	1 (16,7)	5 (27,8)	
cT4N2, абс. (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	
cT2N1, абс. (%)	1 (16,7)	1 (5,6)	
ypT0N0, абс. (%)	2 (33,3)	3 (16,7)	0,568
pTNM остальные, абс. (%)	4 (66,7)	15 (83,3)	
Неоадьювантная терапия, абс. (%)	3 (50,0)	13 (72,2)	0,362
GC/GemCarbo/CMV ¹	0 (0,0)	7 (38,9)	0,306
GC+ИКТ ²	3 (50,0)	3 (16,7)	
КАП ³ +ИКТ	0 (0,0)	1 (5,6)	
ИКТ	1 (16,7)	2 (11,1)	
Адьювантная терапия, абс. (%)	3 (50,0)	10 (55,6)	1,0
GC/GemCarbo/CMV	1 (16,7)	0 (0,0)	0,176
ИКТ	2 (33,3)	10 (55,6)	
Время до проведения РЦЭ M±SD, дней	125,17 ± 134,63	196,33 ± 125,61	0,250
Варианты уродеривации, абс. (%) – гетеротопическая; – ортотопическая; – нефро/кутанеостома	3 (50,0) 0 (0,0) 1 (16,7)	13 (72,2) 1 (5,6) 4 (22,2)	0,081

Примечания: GC — гемцитабин и цисплатин; GemCarbo — гемцитабин и карбоплатин; CMV — цисплатин, метотрексат, винбластин; ИКТ — ингибитор контрольных иммунных точек PD-1 или PD-L1; КАП — конъюгат антитело-препарат.



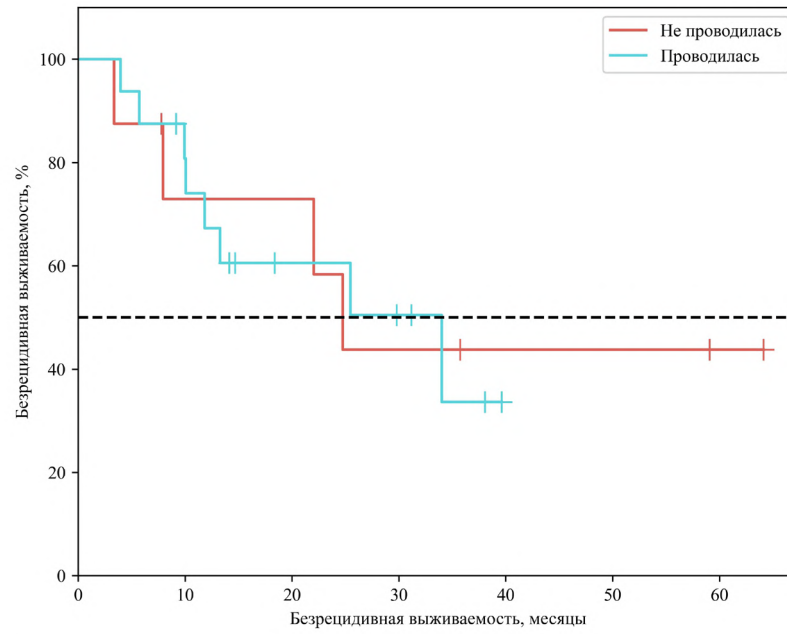
нет мутации							
Наблюдений	18	14	10	6	2	2	1
Цензурировано	0	1	3	4	7	7	8
Событий	0	3	5	8	9	9	9
есть мутация							
Наблюдений	6	3	1	1	0	0	0
Цензурировано	0	1	2	2	3	3	3
Событий	0	2	3	3	3	3	3

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса аббераций в генах *FGFR2/3*
 Fig. 1. Disease-free survival depending on the status of *FGFR 2/3* aberrations



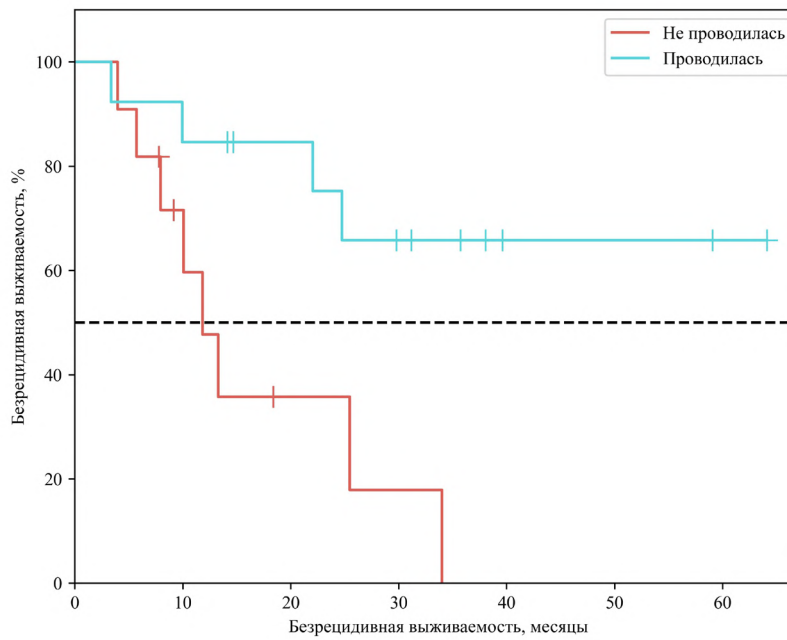
нет мутации							
Наблюдений	18	15	11	8	4	2	1
Цензурировано	0	2	6	8	12	13	14
Событий	0	1	1	2	2	3	3
есть мутация							
Наблюдений	6	5	4	3	1	1	0
Цензурировано	0	0	1	2	4	4	5
Событий	0	1	1	1	1	1	1

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от статуса аббераций в генах *FGFR2/3*
 Fig. 2. Overall survival depending on the status of *FGFR 2/3* aberrations



Не проводилась							
Наблюдений	8	5	5	3	2	2	1
Цензурировано	0	1	1	1	2	2	3
Событий	0	2	2	4	4	4	4
Проводилась							
Наблюдений	16	12	6	4	0	0	0
Цензурировано	0	1	4	5	8	8	8
Событий	0	3	6	7	8	8	8

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения неoadъювантной терапии
 Fig. 3. Disease-free survival depending on neoadjuvant therapy



Не проводилась							
Наблюдений	11	6	2	1	0	0	0
Цензурировано	0	2	3	3	3	3	3
Событий	0	3	6	7	8	8	8
Проводилась							
Наблюдений	13	11	9	6	2	2	1
Цензурировано	0	0	2	3	7	7	8
Событий	0	2	2	4	4	4	4

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения адъювантной терапии
 Figure 4. Disease-free survival depending on adjuvant therapy

Обсуждение

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря характеризуются разнообразными молекулярно-генетическими нарушениями, которые определяют особенности онкогенеза, клиническое поведение опухоли и обладают важным прогностическим и предиктивным значением. Самыми частыми генетическими изменениями являются мутации в генах *PIK3CA*, выявляемые в 25 % случаев, а также мутации в генах семейства *HRAS* (6 %), *NRAS* (2,4 %), *PTEN* (6 %) и *FGFR3* (19 %) [12]. В последнее время особое внимание уделяется генам семейства *FGFR* в связи с одобрением ингибитора тирозинкиназного рецептора фактора роста фибробластов у пациентов с прогрессирующим УР в процессе или после химиотерапии [13]. Это открывает новые перспективы для лечения и предоставляет возможность персонализированного подхода в лечении пациентов с раком мочевого пузыря, учитывая их молекулярные характеристики.

Семейство трансмембранных белков *FGFR1-4* экспрессируется в разных типах клеток и контролирует пролиферацию, выживание и миграцию клеток, играет существенную роль в эмбриональном развитии и регуляция ангиогенеза [14]. Наиболее распространенной аномалией является амплификация гена *FGFR* (66 %), мутации встречаются в 26 % и слияние генов в 8 % случаев [15]. У пациентов с уротелиальными опухолями соматическая мутация в гене *FGFR3* встречается в 15 % случаев, амплификация *FGFR1* — в 7 %, а также слияние генов — в 6% случаев. Наиболее часто наблюдаемые мутации гена *FGFR3* включают в себя точечные изменения *S249C*, *Y373C*, *R248C* и *G370C*, которые могут возникать как во внеклеточных, так и в трансмембранных доменах рецептора и в конечном итоге приводить к независимой от лиганда активации белка [16]. Что касается транслокаций, наиболее часто выявляются слияния между генами *FGFR3* и *TACC3*, что также приводит к лиганд-независимой активации белка [17, 18].

Вопрос частоты встречаемости aberrаций в генах семейства *FGFR* изучался и в нескольких отечественных работах. Известно, что самая высокая частота активирующих мутаций гена *FGFR3* установлена при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Например, в исследовании А.И. Ролевича и соавт. (2015), проведенном на 265 образцах опухолевой ткани после трансуретральной резекции мочевого пузыря, активирующие мутации гена *FGFR3* были выявлены в 168 случаях (63,4 %). Авторы продемонстрировали значительную прогностическую ценность этого маркера в подгруппе пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

стадии T1 высокой степени злокачественности [19]. В исследовании Е.М. Олюшиной и соавт. (2023) общее количество выявленных нарушений в гене *FGFR3* составило 35 % (14/40) при тестировании образцов рака мочевого пузыря. Частота генетических aberrаций не зависела от пола и возраста пациентов, однако они статистически значимо чаще наблюдались в группе папиллярных высококодифференцированных мышечно-неинвазивных опухолей. В отличие от этого, нарушения в гене *FGFR3* при стадии заболевания pT2-T3 составили всего три случая (12,5 %) [20]. В работе А.А. Кельна и соавт. (2022) общая частота aberrаций в генах семейства *FGFR* при УР вне зависимости от стадии заболевания, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования, составила лишь 13,7 % (n = 13) [21]. Согласно результатам текущего анализа, исследовано методом ПЦР 24 образца опухолевой ткани с МИРМП, было выявлено всего шесть случаев aberrаций (25,0 %), что соответствует общемировым статистическим показателям частоты выявления геномных изменений при УР.

По данным из Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), уротелиальный рак I люминального подтипа обычно характеризуется папиллярной структурой, и в большинстве случаев обнаруживаются мутации гена *FGFR3*. Несколько исследований указывают на то, что этот подтип УР имеет наименьшую частоту ответа на ИКТ, такие как атезолизумаб и ниволумаб, по сравнению с другими подтипами рака [22, 23]. Предполагается, что отсутствие инфильтрации иммунных клеток и экспрессии иммунных маркеров может быть потенциальной причиной низкой эффективности ингибиторов при наличии мутации в данном гене. Однако этим данным противоречит финальный анализ исследования NORSE 2, в котором использовался пан-ингибитор рецептора *FGFR* эрдафитиниб в сочетании с ингибитором PD-1 цетрелимабом у пациентов с метастатическим УР без предшествующего лечения и не подходящих для химиотерапии с цисплатином. Было установлено, что при медиане наблюдения в 14,2 мес. частота объективного ответа оказалась выше в группе, получавшей комбинацию препаратов, по сравнению с монотерапией пан-ингибитором рецептора *FGFR*: 54,5 % против 44,2 % [24]. Подобные результаты, с учетом клинической значимости и хорошей переносимости комбинированной терапии, косвенно указывают на иммуномодулирующий эффект эрдафитиниба в микроокружении опухоли, что требует проведения дополнительных исследований.

В данной ретроспективной работе в качестве контрольной точки оценивались показате-

ли онкологической выживаемости. При анализе частоты выявления рецидива РМП после проведенного комбинированного лечения РМП не удалось выявить статистически значимых различий (95 % ДИ: 0,158–6,346; Точный критерий Фишера $p = 1,000$). При этом трехлетняя БРВ в группе с аберрациями *FGFR3* рецептора была несколько ниже 41,7 % в сравнении с группой больных без аберраций — 49,8 % ($p = 0,414$). Среди факторов, наиболее значимо оказавших влияние на БРВ, была адъювантная лекарственная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, проведенная у 12 (50,0 %) пациентов, снизившая риск рецидива на 78,7 % (HR 0,213, 95 % ДИ: 0,062–0,734; $p = 0,014$) вне зависимости от других показателей, в т. ч. и статуса аберраций *FGFR*. Кроме того, при оценке показателей ОБ в зависимости от АТ медиана ОБ без послеоперационной терапии составила 40,59 мес., а в группе с терапией медиана достигнута не была.

Таким образом, в результате данного ретроспективного анализа использование ингибиторов контрольных точек значительно снизило риск рецидива РМП, делая АТ ИКТ наиболее значимым фактором влияния на онкологическую выживаемость. Важно отметить, что адъювантная терапия также привела к улучшению показателей и общей выживаемости, что подчеркивает актуальность результатов исследования D.F. Vajogin и соавт. (2021) по применению ниволумаба в адъювантном режиме [25]. Тем не менее литературный поиск не дал однозначного ответа относительно эффективности комбинированного лечения в случае наличия аберраций гена *FGFR* при уротелиальном раке, и данные оказались разрозненными [26, 27].

Так, в работе Zh. Yang и соавт. (2018) выполнена оценка частоты объективного ответа на проводимую НТ препаратами гемцитабин и цисплатин в зависимости от выявления соматической мутации гена *FGFR3*. Всего в работу было включены результаты лечения 52 пациентов, среди которых выявлен патоморфологический ответ опухоли у 39 больных (частичный ответ в виде патоморфологической стадии урТ1, урТа или урТсис, $n = 33$ (63,5 %) полный патоморфоз в виде стадии урТ0N0 $n = 6$ (11,5 %)). Частота выявления соматической мутаций в генах *FGFR3* (14/39, 35,9 %), *PIK3CA* (6/39, 15,4 %) и *ERBB2* (3/39, 7,7 %) чаще выявлена в группе патоморфологического ответа на проводимую НТ ($p < 0,01$) [28]. Полученные данные противоречат двум предшествующим значимым клиническим исследованиям D.J. McConkey и соавт. (2016) и R. Seiler и соавт. (2017), в которых абсолютный успех от применения НТ демонстрировали опухоли базального подтипа,

т. е. без мутаций в генах семейства *FGFR*, что, вероятно, обусловлено разными методами молекулярной классификации УР и разной комбинацией препаратов, применяемых во время НТ [29, 30].

Основными ограничениями нашей работы являются ее ретроспективный характер и ограниченная выборка пациентов, что не позволяет однозначно определить взаимосвязь между показателями безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в зависимости от статуса аберраций в генах *FGFR2/3* и проведения комбинированного лечения. Учитывая ограниченность данных в нашем исследовании, можно предположить, что выбор между пред- и послеоперационной терапией может зависеть от результатов молекулярного типирования гистологического материала и выявления аберраций в генах семейства *FGFR* на момент проведения радикальной цистэктомии. Однако необходимо продолжить накопление данных для получения более убедительных результатов.

Выводы

В рамках данного ретроспективного анализа эффективности проведенной неадъювантной и адъювантной терапии не удалось продемонстрировать зависимость частоты встречаемости аберраций в генах *FGFR2/3* от возраста, пола, стадии заболевания, гистологических характеристик опухоли, показателей онкологической выживаемости в виду ограниченности выборки исследования. А полученные практические данные в отношении эффективности применения адъювантной терапии с ингибиторами контрольных иммунных точек у большинства включенных пациентов, в т. ч. с соматическими мутациями, демонстрирует необходимость дальнейшего научного поиска по практическому применению молекулярного типирования уротелиального рака на большей выборке пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол No 11/282 от 28.09.2022. *Compliance with patient rights and principles of bioethics* The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No 11/282 dated 28.09.2022.

Финансирование

Работа была поддержана грантом РФФ No 22-15-00487.
Financing

The work was funded by RSF grant No22-15-00487.

Участие авторов

Беркут М.В. — планирование исследования, сбор клинических данных, анализ результатов, написание статьи; Имянитов Е.Н. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Тюрин В.И. — планирование исследования, разработка методов, анализ результатов;

Митюшкина Н.В. — анализ результатов, проведение экспериментов;

Артемьева А.С. — сбор клинических данных, проведение экспериментов;

Носов А.К. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Authors' contributions

Berkut M.V. — developed the research design, collected clinical data, wrote the article;

Imyanitov E.N. — developed the research design, edited the manuscript and added valuable intellectual content;

Tiurin V.I. — developed the research design and methods, analyzed data;

Mitiushkina N.V. — analyzed data and conducted experiments;

Artemyeva A.S. — collected clinical data, conducted experiments;

Nosov A.K. — developed the research design, edited the manuscript and added valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J, Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI:10.3322/caac.21660.— URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприн А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. The State of Oncological Care to the Population of Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. M: P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia. 2022; 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. (in Rus)].
- Witjes J.A., Bruins M.H., Carrión A., et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2023 guidelines. *Eur Urol.* 2024; 85(1): 17-31.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283823030737?via%3Dihub>.
- Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3): 666-675.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Сергеев А.В., et al. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. *Онкоурология.* 2016; 12 (1): 29-35.-EDN WALWIB.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>.-URL: https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/468?locale=ru_RU. [Komyakov B.K., Guliev B.G., Sergeev A.V., et al. Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Cancer Urology.* 2016; 12 (1): 29-35.-EDN WALWIB.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>.-URL: https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/468?locale=ru_RU. (in Rus)].
- Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии. *ЭКУ.* 2016; 1: 28-35.-EDN: ZEHONB.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_29899514_24673287.pdf. [Perepechay V.A., Vasiliev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Analysis of the reliability of predictive factors for survival after radical cystectomy. *ECU.* 2016; 1: 28-35.-EDN: ZEHONB.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_29899514_24673287.pdf. (in Rus)].
- Vale C.L. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol.* 2005; 48: 202-206.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.006>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283805002137?via%3Dihub>.
- Grossman H.B., Bellmunt, J., Black P.C. Can biomarkers guide the use of neoadjuvant chemotherapy in T2 bladder cancer? *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(5): 597-602.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.002>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258893111930077X?via%3Dihub>.
- Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y., et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2020; 77(4): 420-433.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283819306955?via%3Dihub>.
- Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc.* 2006; 1(2): 581-585.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.83>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nprot.2006.83>.
- Анускина А.А., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., et al. Анализ клинически значимых изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 69-75.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-24-analysis/1805>. [Anuskina A.A., Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., et al. Analysis of clinically significant FGFR3 genomic alterations in urothelial cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 69-75.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-24-analysis/1805>. (in Rus)].
- Hayashi T., Fujita K., Hayashi Y., et al. Mutational landscape and environmental effects in bladder cancer. *Int J*

- Mol Sci.* 2020; 21(17): 6072.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>.-URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6072>.
13. Lorient Y., Necchi A., Park S.H., et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 338-348.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.-URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1817323?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
 14. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10: 116-129.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2780>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nrc2780>.
 15. Helsten T., Schwaederle M., Kurzrock R. Fibroblast growth factor receptor signaling in hereditary and neoplastic disease: biologic and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34(3): 479-96.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9579-8>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573649>.
 16. Dienstmann R., Rodon J., Prat A., et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Ann Oncol.* 2014; 25: 552-563.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt419>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419342589>.
 17. Babina I.S., Turner N.C. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17: 318-332.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.8>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nrc.2017.8>.
 18. Kato M. FGFR inhibitors: effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (review). *Int J Mol Med.* 2016; 38:3-15.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2620>.-URL: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/38/1/3>.
 19. Ролевич А.И., Смалъ М.П., Красный С.А., Гончарова Р.И. Роль мутационного статуса гена FGFR3 в предсказании прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии. *Онкоурология.* 2015; 11 (3): 62-70.-EDN: UZGCPV.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-62-70>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24915914_15764748.pdf. [Rolevich A.I., Smal M.P., Krasnyi S.A., Goncharova R.I. Role of the FGFR3 gene mutation status in predicting progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Urology.* 2015; 11 (3): 62-70.-EDN: UZGCPV.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-62-70>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24915914_15764748.pdf. (in Rus)].
 20. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Алексеенок Е.Ю., et al. Исследование мутационного статуса гена FGFR3 в уротелиальной карциноме мочевого пузыря. *Архив патологии.* 2023; 85 (2):5-12.-EDN: STXYON.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850215>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2023/2/1000419552023021005>. [Oliushina E.M., Zavalishina L.E., Alekseenok E.Yu., et al. Investigation of the mutational status of the FGFR3 gene in urothelial bladder carcinoma. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2023; 85 (2):5-12.-EDN: STXYON.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850215>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2023/2/1000419552023021005>. (In Rus)].
 21. Кельн А.А., Зотов П.Б., Купчин А.В., et al. Частота встречаемости абберации гена FGFR при раке мочевого пузыря. *Университетская медицина Урала.* 2022; 1 (28): 21-22.-EDN: FIXQGU.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48158795_86088235.pdf. [Keln A.A., Zotov P.B., Kupchin A.V., et al. Frequency of occurrence of FGFR gene aberration in bladder cancer. *University medicine of the Urals.* 2022; 1 (28): 21-22.-EDN: FIXQGU.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48158795_86088235.pdf. (In Rus)].
 22. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2016; 387: 1909-1920.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00561-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00561-4/abstract).
 23. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 312-322.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30065-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30065-7/abstract).
 24. Siefker-Radtke A.O., Powles T., Moreno V., et al. Erdafitinib (ERDA) vs ERDA plus cetrelimab (ERDA+CET) for patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) and fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRa): Final results from the phase 2 Norse study. *JCO.* 2023; 41(16 suppl): 4504-4504.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4504.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4504.
 25. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E., et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384 (22): 2102-2114.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034442>.
 26. Sjö Dahl G., Abrahamsson J., Holmsten K., et al. Different responses to neoadjuvant chemotherapy in urothelial carcinoma molecular subtypes. *Eur Urol.* 2022; 81(5): 523-532.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.10.035>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283821021382?via%3Dihub>.
 27. Esteban-Villarrubia J., Torres-Jiménez J., Bueno-Bravo C., et al. Current and future landscape of perioperative treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (3): 566.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030566>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/566>.
 28. Yang Z., Zhang R., Ge Y., et al. Somatic FGFR3 mutations distinguish a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy. *EBioMedicine.* 2018; 35: 198-203.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.06.011>.-URL: [https://www.thelancet.com/article/S2352-3964\(18\)30218-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S2352-3964(18)30218-4/fulltext).
 29. McConkey D.J., Choi W., Shen Y., et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer. *Eur Urol.* 2016; 69: 855-862.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.034>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815007794?via%3Dihub>.
 30. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N., et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol.* 2017; 72: 544-554.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.030>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283817302518?via%3Dihub>.

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Мария Владимировна Беркут / Mariya V. Berkut / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeniy N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Владислав Ильич Тюрин / Vladislav I. Tiurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>.

Наталья Владимировна Митюшкина / Natalya V. Mitiushkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>.

Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код:5760-5463.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.





© М.И. Служев^{1,2}, М.И. Зарайский^{2,3}, В.В. Семиглазов^{1,2},
Т.Ю. Семиглазова^{1,3}, Е.В. Ткаченко¹, С.В. Кондратьев¹, Н.А. Бриш¹, Ю.В. Алексеева¹,
С.В. Абасова¹, А.С. Козюкалов¹, Ю.В. Петрик¹, А.Н. Сидорова¹

Пороговые уровни экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК в опухолевой и здоровой ткани у больных с колоректальным раком

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

© Maksim I. Sluzhev^{1,2}, Michail I. Zarskii^{2,3}, Vladislav V. Semiglazov^{1,2}, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,3}, Elena V. Tkachenko¹, Sergei V. Kondratev¹, Nadezhda A. Brish¹, Yuliya V. Alekseeva¹, Sakiyat V. Abasova¹, Aleksandr S. Kozyukalov¹, Iurii V. Petrik¹, Aleksandra N. Sidorova¹

Threshold Expression Levels of Tumor Control Genes and microRNAs in Tumor and Healthy Tissue of Colorectal Cancer Patients

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

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Введение. В опухолевом процессе при колоректальном раке (КРР) важное место занимают гены опухолевого контроля и микроРНК. Экспрессия этих генов отличается в опухолевой и здоровой тканях. Отсутствуют данные о пороговых уровнях экспрессии генов в опухоли и здоровой тканях на различных расстояниях.

Цель. Определить пороговые уровни экспрессии генов опухолевого контроля (*E2F1*, *E2F3*, *TGFB*, *NFKB*, *KLF-12*, *EGFR* и *MMP9*) и микроРНК (микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342) в опухолевой и здоровой тканях на расстоянии 5 и 10 см от опухоли у пациентов с КРР.

Материал и методы. В исследование включены 10 пациентов с КРР. Установление диагноза осуществляли с помощью ректороманоскопии или колоноскопии с биопсией опухолевой и здоровой ткани на расстоянии 5 см и 10 см от опухоли. В образцах изучали уровни экспрессии генов опухолевого контроля (*E2F1*, *E2F3*, *TGFB*, *NFKB*, *KLF-12*, *EGFR* и *MMP9*) и микроРНК (микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342).

Результаты. Определен пороговый уровень экспрессии гена микроРНК-21 равный 7,21 UE с чувствительностью 90 % и специфичностью 89,5 % ($p = 0,00004$), пороговый уровень экспрессии гена микроРНК-342 равный 16,04 UE с чувствительностью 90 % и специфичностью 84,2 % ($p = 0,00027$), пороговый уровень экспрессии гена *E2F3* равный 0,380 UE с чувствительностью 80 % и специфичностью 68,4 % ($p = 0,031$), пороговый уровень экспрессии гена *NFKB* равный 0,243 UE с чувствительностью 70 % и специфичностью 78,9 % ($p = 0,022$). Выявлено, что чем больше размер опухоли, тем меньше в ней уровень экспрессии генов микроРНК-21 и микроРНК-342 ($r = -0,991$, $p = 0,000015$ и $r = -0,908$, $p = 0,005$ соответственно).

Introduction. Tumor control genes and miRNAs play an important role in the tumor process in colorectal cancer (CRC). The expression of these genes differs in tumor and healthy tissues. There is no data on threshold levels of gene expression in tumors and healthy tissues at different distances.

Aim. The purpose of the study is to determine the threshold levels of expression of tumor control genes (*E2F1*, *E2F3*, *TGFB*, *NFKB*, *KLF-12*, *EGFR* and *MMP9*) and miRNAs (miRNA-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 and -342) in tumor and healthy tissues at distances of 5 and 10 cm from the tumor in CRC patients.

Materials and Methods. The study included 10 patients with colorectal cancer. Diagnosis was made by sigmoidoscopy or colonoscopy with biopsy of tumor and healthy tissue at a distance of 5 cm and 10 cm from the tumor. The samples were tested for the expression levels of tumor control genes (*E2F1*, *E2F3*, *TGFB*, *NFKB*, *KLF-12*, *EGFR* and *MMP9*) and miRNAs (miRNA-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 and -342).

Results. The threshold expression level of the miRNA-21 gene was determined to be 7.21 REU with a sensitivity of 90 % and specificity 89.5 % ($p = 0.00004$); the threshold level of expression of the miRNA-342 gene was equal to 16.04 REU with a sensitivity of 90 % and a specificity of 84.2 % ($p = 0.00027$); threshold level of *E2F3* gene expression was equal to 0.380 REU with a sensitivity of 80 % and specificity of 68.4 % ($p = 0.031$); threshold level of *NFKB* gene expression was equal to 0.243 REU with a sensitivity of 70 % and specificity of 78.9 % ($p = 0.022$). It was found that the larger the tumor size, the lower the expression level of the miRNA-21 and miRNA-342 genes ($r = -0.991$, $p = 0.000015$ and $r = -0.908$, $p = 0.005$ respectively).

Выводы. Выявлены пороговые уровни в экспрессии генов *E2F3*, микроРНК-21, микроРНК-342 и *NFKB*. Повышенный уровень микроРНК-21 и сниженный уровень микроРНК-342 в здоровой ткани может быть фактором канцерогенеза и предиктором локального рецидива и прогрессирования. Эти данные могут быть использованы в клинических исследованиях оценки прогностической и предиктивной роли экспрессии генов.

Ключевые слова: микроРНК; колоректальный рак; пороговый уровень; экспрессия генов; микроРНК-21; микроРНК-342; *NFKB*

Для цитирования: Служев М.И., Зарайский М.И., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Абасова С.В., Козюкалов А.С., Петрик Ю.В., Сидорова А.Н. Пороговые уровни экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК в опухолевой и здоровой ткани у больных с колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 696-706. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-696-706

Conclusion. Threshold levels in the expression of the *E2F3*, miRNA-21, miRNA-342 and *NFKB* genes were identified. Increased levels of miR-21 and decreased levels of miR-342 in healthy tissue may be a factor in carcinogenesis and a predictor of local relapse and progression. These data can be used in clinical studies assessing the prognostic and predictive role of gene expression.

Keywords: miRNA; colorectal cancer; threshold level; gene expression; miRNA-21; miRNA-342; *E2F3*; *NFKB*

For Citation: Maksim I. Sluzhev, Michail I. Zارايسкий, Vladislav V. Semiglazov, Tatiana Yu. Semiglazova, Elena V. Tkachenko, Sergei V. Kondratev, Nadezhda A. Brish, Yuliya V. Alekseeva, Sakiyat V. Abasova, Aleksandr S. Kozyukalov, Iurii V. Petrik, Aleksandra N. Sidorova. Threshold expression levels of tumor control genes and microRNAs in tumor and healthy tissue of colorectal cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 696-706. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-696-706

✉ Контакты: Служев Максим Иванович, sluzhemaxim@mail.ru

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает большую долю в заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований [1]. Развитие КРР происходит в результате накопления множественных генетических и эпигенетических изменений в нормальной ткани толстой и прямой кишки [2]. Уровень этих изменений отличается в опухолевой и здоровой тканях [3]. Однако отсутствуют данные о пороговом уровне экспрессии различных генов в опухолевой и здоровой тканях на различном расстоянии от опухоли у пациентов с КРР.

В канцерогенезе КРР важную роль играют гены опухолевого контроля. Одним из таких генов является ген, регулирующий сигнальный путь фактора роста опухоли (*TGFβ*). *TGFβ* участвует в прогрессировании КРР через дедифференцировку неопухолевых стволовых клеток в опухолевые, а также через подавление противоопухолевого иммунитета [4].

Другая группа генов, участвующих в онкогенезе КРР, является семейство *E2F*. Дефект в работе семейства *E2F* может активировать или подавлять онкогены и онкосупрессоры опухолей на нескольких уровнях: транскрипции, посттранскрипционном, трансляции и белкового взаимодействия [5]. Например, было обнаружено, что повышенная экспрессия *E2F1* непосредственно связана с увеличением уровня апоптоза и обратно пропорциональна пролиферации клеток [6]. Было показано, что в опухолевых тканях повышенный уровень экспрессии гена *E2F3* сопровождается увеличенным уровнем пролиферативной активности опухолевых клеток при КРР [7].

Еще один важный ген, участвующий в воспалении, пролиферации и апоптозе клеток [8],

является *NFκB*. Ген *NFκB* — значимое звено в передаче сигналов, которые способствуют формированию метастатического процесса при КРР [9].

Одним из ключевых факторов, участвующих в онкогенезе КРР, является ген рецептора эпидермального фактора роста *EGFR*. *EGFR* — это трансмембранный гликопротеин с внутриклеточной тирозинкиназой, служащий рецептором для внеклеточных белковых лигандов [10]. Различные лиганды могут избирательно связываться с *EGFR* и активировать пути, участвующие в клеточном росте и пролиферации. Экспрессия *EGFR* происходит в большом проценте случаев КРР, наряду с этим повышенная экспрессия *EGFR* достоверно ассоциируется с неблагоприятным исходом и больше встречается при метастатическом заболевании [11].

В регуляцию пролиферации, развития сосудов и апоптоза также вносит вклад семейство Круппель-подобных транскрипционных факторов (*KLF*). Повышенный уровень *KLF12* при КРР связан с жизнеспособностью опухолевых клеток, образованием колоний, миграцией, инвазией опухолевых клеток и ангиогенезом [12].

Матриксная металлопротеиназа 9 (*MMP9*) по-другому носит название «желатиназа В», принимает участие в изменении структуры межклеточного матрикса. Обнаружено, что синтез протеина *MMP9* повышен при распространенном и метастатическом КРР [13]. *MMP9*, изменяя внеклеточный матрикс, повышает проницаемость сосудов и, как следствие, способствует местной инвазии и отдаленному метастазированию КРР [14].

Большое влияние на онкогенез при КРР имеют микроРНК. МикроРНК включают в себя многочисленную группу некодирующих РНК, которые не являются матрицей для синтеза

протеинов. Патологическая экспрессия микроРНК является важным звеном онкогенеза при КРР. Условно микроРНК можно разделить на две группы: подавляющие и стимулирующие рост опухоли.

К первой группе можно отнести микроРНК-15, -34, -126, -128 и -342. Было показано, что повышенная экспрессия микроРНК-15 сопровождается ростом чувствительности опухолевых клеток толстой кишки к оксалиплатину и фторурацилу [15]. В клетках рака толстой кишки с мутацией p53 микроРНК-34 ослабляет передачу сигналов Wnt и уменьшает инвазивность этих клеток *in vitro* [16]. Повышение уровня микроРНК-126 нарушает жизнеспособность опухолевых клеток через запуск апоптоза и аутофагии, а также подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток при КРР [17]. Уровень микроРНК-128 снижен в

опухолевой ткани толстого кишечника, а при повышении микроРНК-128 наблюдается снижение жизнеспособности и колониеобразующей способности клеток рака толстой кишки за счет индукции апоптоза [18]. МикроРНК-342 ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток КРР [19]. Изменение гена микроРНК-342, например, с помощью метилирования, может способствовать развитию опухолевого процесса (19).

К группе, способствующей росту и развитию опухоли, относятся микроРНК-16, -21 и -210. Zhang с соавт. провели метаанализ, в котором выявили, что сниженный показатель экспрессии микроРНК-16 коррелировал с негативным прогнозом при солидных злокачественных новообразованиях [21]. При КРР наблюдается гиперэкспрессия микроРНК-21 и это связано с низкой выживаемостью [22]. Уровень микроРНК-210

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Возраст (лет)	61,5 ± 9,7
Мужчины (n)	4 (40 %)
Женщины (n)	6 (60 %)
Максимальный диаметр опухоли, (мм)	50 ± 25,2
N0 (n)	5 (50 %)
N+ (n)	5 (50 %)
Стадия I (n)	1 (10 %)
Стадия II (n)	2 (20 %)
Стадия III (n)	2 (20 %)
Стадия IV (n)	5 (50 %)
Low-grade	8 (80 %)
High-grade	2 (20 %)
M1 HEP	4 (40 %)
M1 PUL/PLE	2 (20 %)
Левая половина ободочной кишки, рак прямой кишки	7 (70 %)
Правая половина ободочной кишки	3 (30 %)
KRAS	
С мутацией	1 (10 %)
Без мутации	3 (30 %)
Статус не известен	6 (60 %)
NRAS	
С мутацией	1 (10 %)
Без мутации	3 (30 %)
Статус не известен	6 (60 %)
BRAF	
С мутациями	0 (0 %)
Без мутаций	4 (40 %)
Статус не известен	6 (60 %)
dMMR/MSI	
Присутствует	0 (0 %)
Отсутствует	4 (40 %)
Статус не известен	6 (60 %)

Примечание: N+ — наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах; Low-grade — низкая степень злокачественности; High-grade — высокая степень злокачественности; M1 HEP — наличие метастазов в печени; M1 PUL/PLE — наличие метастазов в легких и/или плевре.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Value
Age (years)	61.5 ± 9.7
Men (n)	4 (40 %)
Women(n)	6 (60 %)
Maximum tumor diameter, (mm)	50 ± 25.2
N0 (n)	5 (50 %)
N+ (n)	5 (50 %)
Stage I (n)	1 (10 %)
Stage II (n)	2 (20 %)
Stage III (n)	2 (20 %)
Stage IV (n)	5 (50 %)
Low-grade	8 (80 %)
High-grade	2 (20 %)
M1 HEP	4 (40 %)
M1 PUL/PLE	2 (20 %)
Left-side colon and rectal cancer	7 (70 %)
Right-side colon cancer	3 (30 %)
KRAS	
mutant	1 (10 %)
wild	3 (30 %)
unknown	6 (60 %)
NRAS	
mutant	1 (10 %)
wild	3 (30 %)
unknown	6 (60 %)
BRAF	
mutant	0 (0 %)
wild	4 (40 %)
unknown	6 (60 %)
dMMR/MSI	
mutant	0 (0 %)
wild	4 (40 %)
unknown	6 (60 %)

Note: N+ — presence of metastases in regional lymph nodes; Low-grade — low degree of malignancy; High-grade — high degree of malignancy; M1 HEP — presence of liver metastases; M1 PUL/PLE — presence of metastases in the lungs and/or pleura.

был повышен в плазме крови пациентов с КРР, и чем выше была стадия КРР, тем выше оказывался уровень микроРНК-210 [23].

Указанные ранее гены вносят существенный вклад в канцерогенез при КРР и могут служить отличительными характеристиками опухолевого процесса. Изучение порогового уровня генов микроРНК и опухолевого контроля на различных расстояниях от опухоли может стать основой для оценки ее диагностического и прогностического потенциала в качестве биомаркера КРР в опухолевой и здоровой тканях. Цель исследования — определить пороговые уровни экспрессии генов опухолевого контроля (*E2F1*, *E2F3*, *TGFB*, *NFKB*, *KLF-12*, *EGFR* и *MMP9*) и микроРНК (микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342) в опухолевой и здоровой тканях на расстоянии 5 и 10 см от опухоли у пациентов с КРР.

Материалы и методы

Пациенты. Исследование осуществлено согласно Хельсинкской декларации. С 02.2022 по 05.2022 в обсервационное исследование было включено 10 пациентов (4 мужчин и 6 женщин), которые соответствовали критериям включения и подписали информированное согласие. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 45 до 82 лет с подозрением на КРР, которым выполняли биопсию для подтверждения диагноза.

Клиническая характеристика пациентов. Общие характеристики пациентов представлены в табл. 1. Все пациенты с подтвержденным КРР получали соответствующее лечение в рамках клинических рекомендаций в зависимости от стадии заболевания и др. важных характеристик.

У всех пациентов была выполнена колоноскопия или ректороманоскопия с биопсией опухолевой ткани и здоровой ткани на расстоянии 5 и 10 см. Участок «здоровой» ткани определялся визуально врачом-эндоскопистом. В полученном материале (опухолевая ткань и здоровая ткань) изучали уровни экспрессии генов опухолевого контроля (*E2F1*, *E2F3*, *TGFB*, *NFKB*, *KLF-12*, *EGFR* и *MMP9*), относительно референц гена *GAPDH*, а также уровни экспрессии генов микроРНК (микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342), используя в качестве референц-гена малую ядерную РНК U6.

Анализ экспрессии генов. Анализ относительной экспрессии генов опухолевого контроля и генов микроРНК осуществляли согласно полуколичественному протоколу [24]. Тотальную РНК выделяли из образца ткани (биопсийный материал) с использованием реактива ExtractRNA (Евроген, Москва) согласно инструкции.

Изготовление копийной ДНК (кДНК). Для изготовления кДНК генов опухолевого контроля применяли набор для обратной транскрипции «ОТ-1» (Синтол, Москва) в модификации для гексануклеотидных праймеров, в соответствии с инструкцией. Изготовление кДНК генов микроРНК осуществляли с помощью технологии StemLoop со специфическими праймерами, отдельно для каждой микроРНК и гена сравнения U6 (см. приложение online*) с применением набора для обратной транскрипции «ОТ-1» (Синтол, Москва). Температурный профиль реакции был следующий: 16 °C — 30 мин., 42 °C — 30 мин., 85 °C — 5 мин.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). В качестве ПЦР смеси применяли 2,5 × реакционная смесь с интекалирующим красителем EVA Green (Синтол, Москва). Амплификацию осуществляли в режиме RealTime на приборе DTLite-4 (ДНК-Технология, Москва) по стандартной двухпраймерной схеме по полуколичественному протоколу. Праймеры для ПЦР представлены в приложении. Температурный профиль амплификации генов опухолевого контроля: 95 °C — 7 мин., затем 40 циклов (95 °C — 15 сек. и 56 °C — 1 мин.), для микроРНК: 95 °C — 5 мин., затем 45 циклов (95 °C — 15 сек. и 60 °C — 1 мин.). Оценку относительного уровня экспрессии генов осуществляли по протоколу ΔC_t и рассчитывали по формуле $2^{-(A-B)}$, где А — C_t гена микроРНК, а В — C_t гена U6. Полученные данные указывали в условных единицах экспрессии (УЕ).

Статистический анализ. Статистический анализ осуществляли непараметрическими методами. Тип распределения определили с помощью гистограмм распределения и критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Категориальные данные представлены как частота и процент. Непрерывные переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение или при применении непараметрических критериев — медиана и интерквартильный размах. Для определения достоверности разницы экспрессии генов на расстояниях 0, 5 и 10 см был использован тест Фридмана для повторных измерений, а далее — тест Вилкоксона для уточнения источника значимости. Для определения порогового уровня экспрессии генов был использован ROC анализ. Корреляции между размером опухоли, стадией, поражением лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов с одной стороны и всеми факторами с другой анализировали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Уровень $p < 0,05$ считался статистически значимым. Для статистических тестов использовали программный пакет SPSS 23.0 (IBM, Чикаго, Иллинойс).

* Приложение доступно по ссылке <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-24-Threshold/2039>

ROC-кривые были построены на сайте <https://www.bioinformatics.com.cn/en>, онлайн-платформе для анализа и визуализации данных.

Результаты

Оценка уровней экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК. Для определения достоверности разницы экспрессии генов в опухолевой ткани и здоровой ткани на расстояниях 5 и 10 см от опухоли был применен тест Фридмана для повторных измерений, а затем — тест Вилкоксона для указания источника значимости. Статистически значимая разница экспрессии генов в опухолевой ткани (0 см) и здоровой ткани на расстояниях 5 и 10 см от опухоли была обнаружена для микроРНК-21, микроРНК-342, *E2F3* и *NFkB* (табл. 2).

Определение порогового уровня экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК. Для определения порогового уровня микроРНК-21, микроРНК-342, *E2F3* и *NFkB* был использован ROC анализ (рис. 1).

Анализ ROC кривой показал, что уровни экспрессии генов микроРНК-21, микроРНК-342, *E2F3* и *NFkB* могут дифференцировать опухолевую ткань толстого кишечника от здоровой ткани (на расстоянии 5 и 10 см от опухоли) с AUC 0,971 (95 % ДИ 0,920–1,000) для микроРНК-21, AUC 0,918 (95 % ДИ 0,794–1,000) для микроРНК-342, AUC 0,750 (95 % ДИ 0,542–0,953) для *E2F3* и AUC 0,763 (95 % ДИ 0,538–0,989) для *NFkB* (табл. 3)

При пороговом значении 7,21 УЕ чувствительность и специфичность уровня экспрессии гена микроРНК-21 были 90 % и 89,5 % ($p = 0,00004$). При пороговом значении 16,04 УЕ чувствительность и специфичность уровня экспрессии гена микроРНК-342 были 90 % и 84,2 % ($p = 0,0003$). При пороговом значении 0,380 УЕ чувствительность и специфичность уровня экспрессии гена *E2F3* были 80 % и 68,4 % ($p = 0,031$). При пороговом значении 0,243 УЕ чувствительность и специфичность уровня экспрессии гена *NFkB* были 70 % и 78,9 % ($p = 0,022$).

Таблица 2. Статистически значимая разница экспрессии генов в опухолевой ткани (0 см) и здоровой ткани на расстояниях 5 и 10 см от опухоли, согласно тесту Фридмана и Вилкоксона

Ген	МикроРНК-21	МикроРНК-342	<i>E2F3</i>	<i>NFkB</i>
Медиана ± интерквартильный размах 0 см	16,65 [11,61; 38,12]	5,67 [3,23; 12,22]	0,269 [0,157; 0,515]	0,183 [0,084; 0,437]
Медиана ± интерквартильный размах 5 см	3,88 [1,97; 5,19]	19,13 [17,15; 49,37]	0,537 [0,342; 1,157]	0,468 [0,298; 0,679]
Медиана ± интерквартильный размах 10 см	2,83 [1,57; 6,28]	25,99 [17,81; 57,87]	0,435 [0,278; 0,661]	0,435 [0,218; 0,520]
Тест Фридмана	$p = 0,008^*$	$p = 0,016^*$	$p = 0,018^*$	$p = 0,011^*$
Тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони 0 против 5 см	$p = 0,009^*$	$p = 0,005^*$	$p = 0,028$	$p = 0,047$
Тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони 0 против 10 см	$p = 0,012^*$	$p = 0,038$	$p = 0,110$	$p = 0,110$
Тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони 5 против 10 см	$p = 0,594$	$p = 0,441$	$p = 0,510$	$p = 0,093$

Примечание: * — статистически значимо.

Table 2. Statistically significant difference in gene expression in tumor tissue (0 cm) and healthy tissue at distances of 5 and 10 cm from the tumor according to the Friedman and Wilcoxon test

Gene	<i>miRNA-21</i>	<i>miRNA-342</i>	<i>E2F3</i>	<i>NFkB</i>
Median ± interquartile range 0 cm	16.65 [11.61; 38.12]	5.67 [3.23; 12.22]	0.269 [0.157; 0.515]	0.183 [0.084; 0.437]
Median ± interquartile range 5 cm	3.88 [1.97; 5.19]	19.13 [17.15; 49.37]	0.537 [0.342; 1.157]	0.468 [0.298; 0.679]
Median ± interquartile range 10 cm	2.83 [1.57; 6.28]	25.99 [17.81; 57.87]	0.435 [0.278; 0.661]	0.435 [0.218; 0.520]
Friedman test	$p = 0.008^*$	$p = 0.016^*$	$p = 0.018^*$	$p = 0.011^*$
Wilcoxon test with Bonferroni correction 0 vs 5 cm	$p = 0.009^*$	$p = 0.005^*$	$p = 0.028$	$p = 0.047$
Wilcoxon test with Bonferroni correction 0 vs 10 cm	$p = 0.012^*$	$p = 0.038$	$p = 0.110$	$p = 0.110$
Wilcoxon test with Bonferroni correction 5 vs 10 cm	$p = 0.594$	$p = 0.441$	$p = 0.510$	$p = 0.093$

Note: * — statistically significant.

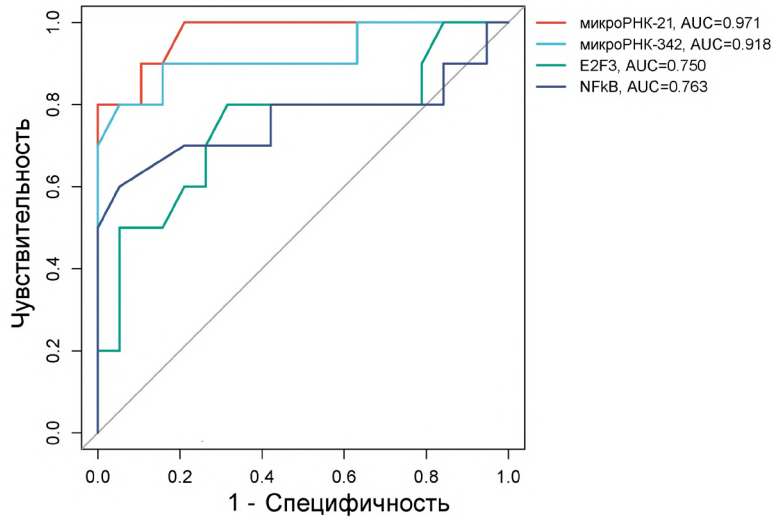


Рис. 1. ROC кривые для пороговых уровней экспрессии микроРНК-21, микроРНК-342 и NFkB
 Fig. 1. ROC curves for threshold expression levels of microRNA-21, microRNA-342 and NFkB

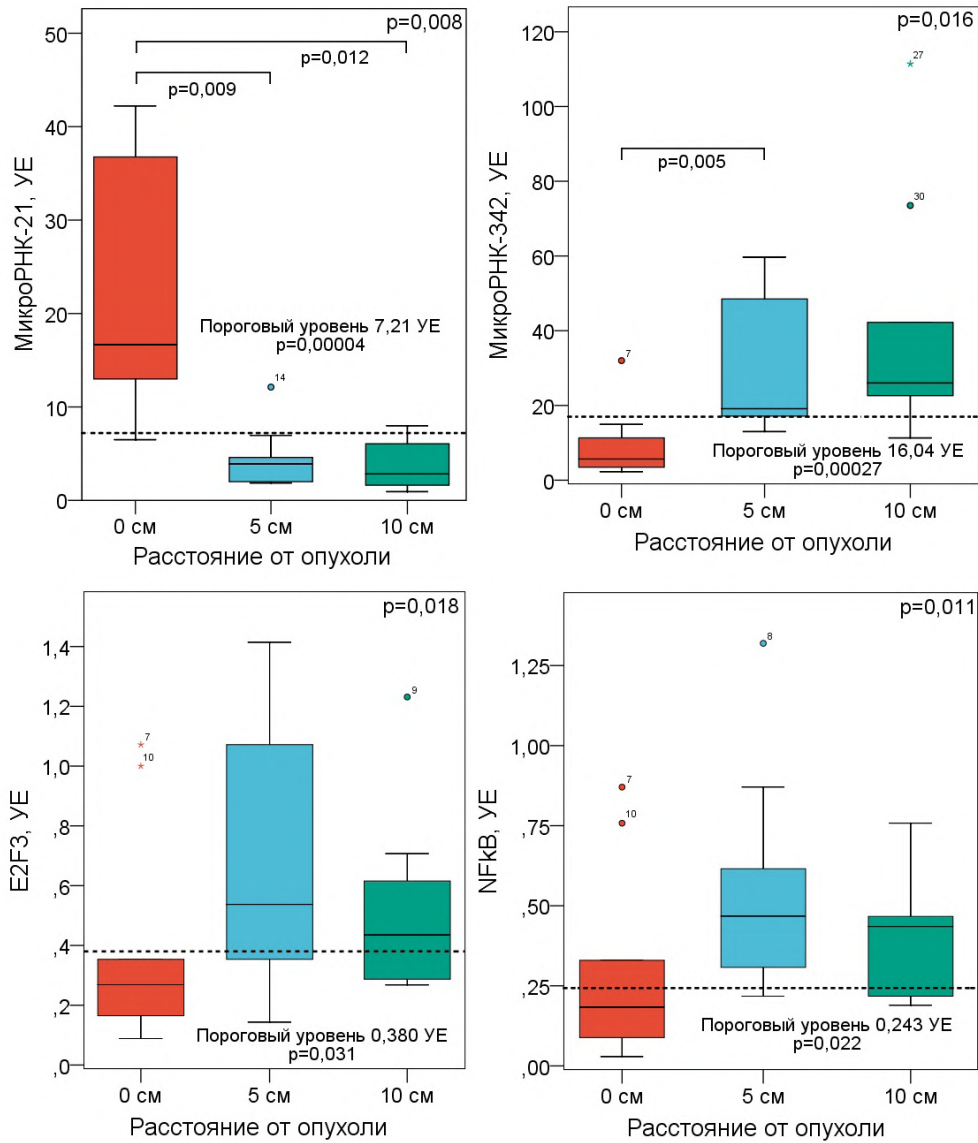


Рис. 2. Уровни экспрессии гена микроРНК-21, микроРНК-342, E2F3 и NFkB в опухолевой ткани (0 см) и здоровой тканях на расстоянии 5 и 10 см, пороговые уровни экспрессии гена микроРНК-21, микроРНК-342, E2F3 и NFkB
 Fig. 2. Gene expression levels of microRNA-21, microRNA-342, E2F3 and NFkB in tumor tissue (0 cm) and healthy tissue at 5 and 10 cm, threshold gene expression levels of microRNA-21, microRNA-342, E2F3 and NFkB

Таблица 3. Диагностическая ценность изученных пороговых уровней экспрессий генов

Ген	<i>МикроРНК-21</i>	<i>МикроРНК-342</i>	<i>E2F3</i>	<i>NFκB</i>	
AUC	0,971	0,918	0,75	0,763	
95 % ДИ	Нижняя граница	0,92	0,794	0,542	0,538
	Верхняя граница	1	1	0,953	0,989
Значение p	0,00004	0,0003	0,031	0,022	
Пороговый уровень, УЕ	7,21	16,04	0,38	0,243	
Чувствительность (%)	90	90	80	70	
Специфичность (%)	89,5	84,2	68,4	78,9	
ППЗ (%)	81,8	75	57,1	63,6	
НПЗ (%)	94,4	94,1	86,7	83,3	
Точность (%)	94,7	83,6	50	52,6	

Примечание: AUC (area under curve) — площадь под кривой, ДИ — доверительный интервал, ППЗ — положительное прогностическое значение (истинно положительный результат), НПЗ — негативное прогностическое значение (истинно отрицательный результат), УЕ — условных единиц

Table 3. Diagnostic value of the studied threshold gene expression levels

Gene	<i>miRNA-21</i>	<i>miRNA-342</i>	<i>E2F3</i>	<i>NFκB</i>
AUC	0.971	0.918	0.75	0.763
95 % CI	Lower limit	0.92	0.794	0.538
	Upper limit	1	1	0.989
p Value	0.00004	0.0003	0.031	0.022
Threshold level, REU	7.21	16.04	0.38	0.243
Sensitivity (%)	90	90	80	70
Specificity(%)	89.5	84.2	68.4	78.9
PPV (%)	81.8	75	57.1	63.6
NPV (%)	94.4	94.1	86.7	83.3
Accuracy (%)	94.7	83.6	50	52.6

Note: AUC (area under curve) — area under the curve, CI — confidence interval, PPV — positive predictive value (true positive result), NPV — negative predictive value (true negative result), REU — relative expression unit.

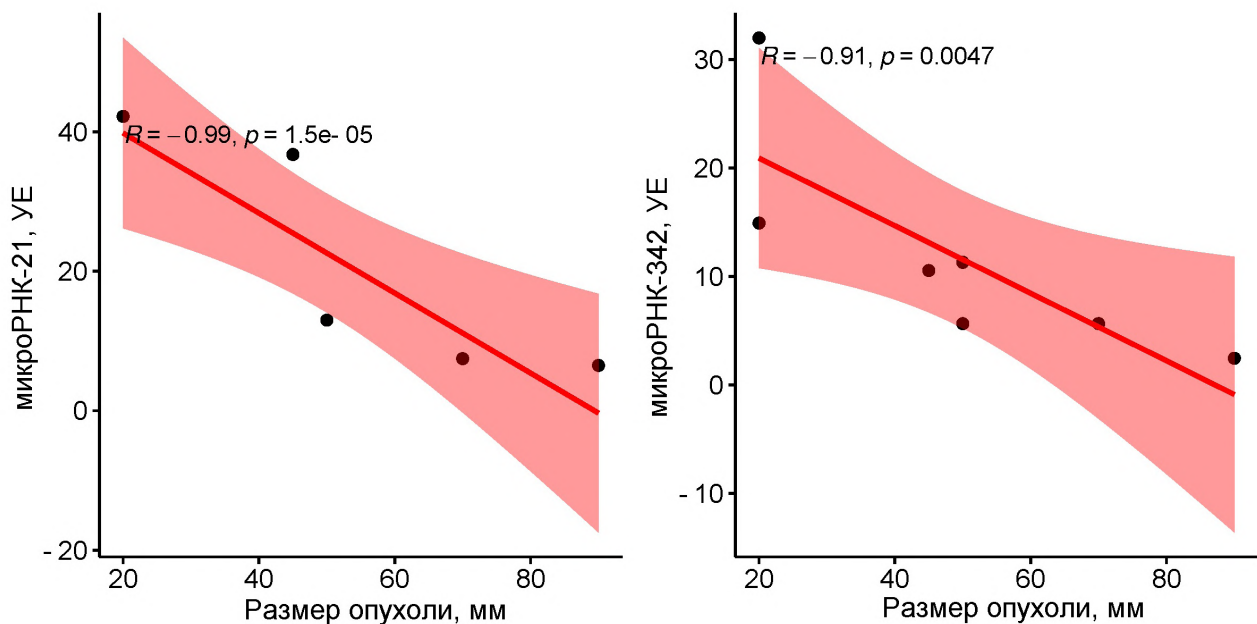


Рис. 3. Корреляция уровня экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-342 с размером опухоли
Fig. 3. Correlation of microRNA-21 and microRNA-342 expression levels with tumor size

Уровни экспрессии генов микроРНК-21, микроРНК-342, *E2F3* и *NFκB* в опухолевой ткани и здоровой тканях на расстояниях 5 и 10 см с пороговыми значениями представлены на рис. 2.

Перекрестный сравнительный анализ клинических данных и уровней экспрессии генов. При корреляционном анализе клинических данных и уровней экспрессии исследуемых генов обнаружены статистически значимые корреляции.

Выявлена отрицательная корреляция между размером опухоли и уровнем экспрессии генов микроРНК-21 и микроРНК-342 в опухоли (микроРНК-21 (0 см) и микроРНК-342 (0 см)) ($r = -0,991$, $p = 0,000015$ и $r = -0,908$, $p = 0,005$ соответственно) (рис. 3).

Также найдена отрицательная корреляция между стадией и уровнем микроРНК-342 (0 см) ($r = -0,830$, $p = 0,011$) и положительная корреляция с уровнем *E2F1* на расстоянии 5 см от опухоли (*E2F1* (5 см)) ($r = 0,779$, $p = 0,023$).

Перекрестный сравнительный анализ уровня экспрессии генов. При многофакторном анализе корреляций уровней экспрессии исследуемых генов между собой обнаружены статистически значимые корреляции.

В ходе анализа корреляций экспрессий генов в опухолевой и здоровой тканях на расстоянии 5 и 10 см выделены группы с множественными корреляциями (см. приложение online). Группа микроРНК-15 и микроРНК-128 имеют 4 положительные корреляции, 5 отрицательных корреляций между микроРНК-128 и *E2F3*, 4 отрицательные корреляции между микроРНК-15 и *EGFR*, 3 отрицательные корреляции микроРНК-15 с *KLF12*, 5 положительных корреляций между *E2F3* и *NFκB*. При анализе корреляций генов только из опухолевых образцов (см. приложение online) обнаружен комплекс генов *KLF12*, *TGFβ*, *EGFR*, *MMP9* и *E2F1* с положительными корреляциями друг с другом.

Обсуждение

Настоящая работа посвящена изучению порогового уровня экспрессии генов микроРНК и опухолевого контроля в опухолевой и здоровой ткани на расстоянии 5 и 10 см от опухоли. Были обнаружены значимые различия в экспрессии генов микроРНК-21, микроРНК-342, *E2F3* и *NFκB* в опухолевой и здоровой тканях на расстоянии 5 и 10 см от опухоли. В нашей работе не выявлено различий в экспрессии генов опухолевого контроля *TGFβ*, *NFκB*, *KLF-12*, *EGFR* и *MMP9*, а также экспрессии генов микроРНК-15, -16, -34, -126, -128 и микроРНК-210.

Уровень экспрессии гена микроРНК-21 был выше в опухолевой ткани, по сравнению со здоровой тканью на расстоянии 5 и 10 см от опу-

холи. Аналогичные результаты были получены в прошлой работе [24]. Определен пороговый уровень экспрессии гена микроРНК-21 равный 7,21 УЕ. Экспрессия гена микроРНК-21 выше этого уровня в здоровой ткани может говорить о наличии потенциала развития опухоли в данной области. Это лишь пилотное исследование, однако выявление повышения микроРНК-21 в здоровой ткани кишечника может диктовать необходимость более тщательного наблюдения за такими пациентами в будущем. Также в нашей работе было обнаружено, что уровень экспрессии гена микроРНК-21 в опухолевой ткани обратно коррелировал с размером опухоли (рис. 3). Это можно объяснить тем, что чем больше опухоль, тем меньше в ней делящихся клеток [25]. Основное деление опухолевых клеток может происходить на периферии опухоли, а не в ее центре и сопровождается повышением уровня микроРНК-21. Однако по мере роста опухоли относительная доля делящихся клеток может снижаться так же, как и уровень микроРНК-21. Учитывая все вышесказанное, микроРНК-21 может иметь важную роль на ранних стадиях развития опухоли, а также в «горячих» метастазах, где происходит большое количество делений.

Уровень экспрессии гена микроРНК-342 был ниже в опухолевой ткани, по сравнению со здоровой тканью на расстоянии 5 и 10 см от опухоли. Определено пороговое значение экспрессии гена микроРНК-342 равное 16,04 УЕ. Уменьшение активности гена микроРНК-342 ниже этого значения в перифокальной от опухоли ткани потенциально может способствовать распространению опухолевого процесса [19, 20]. Обнаружено, что чем больше был размер опухоли, тем меньше в ней уровень экспрессии гена микроРНК-342 (рис. 3). В последующем следует попробовать использовать определение уровня микроРНК-342 в первичной опухолевой ткани в качестве прогностического маркера.

Изменение экспрессии генов опухолевого контроля может способствовать началу и развитию опухолевого процесса. Уровень экспрессии *E2F3* в опухолевой ткани оказался ниже, чем в здоровой ткани, с порогом 0,38 УЕ. Гиперэкспрессия *E2F3* в опухолевых тканях КРР связано с повышенной пролиферацией и плохим прогнозом [7]. Гиперэкспрессия *E2F3* и пролиферация клеток здоровой ткани может быть риском опухолевого перерождения и прогрессирования.

Уровень экспрессии *NFκB* в опухолевой ткани оказался ниже, чем в здоровой ткани, с порогом 0,243 УЕ. *NFκB* связан с поддержанием миграции и выживании опухолевых клеток [9]. Повышенный уровень *NFκB* в здоровых тканях может способствовать развитию опухолевого процесса.

При анализе корреляций уровня экспрессии генов микроРНК и опухолевого контроля (см. приложение online) выделены групповые закономерности. Группа с экспрессией генов микроРНК-15 и микроРНК-128 имеют 4 положительные корреляции между собой. Это соотносится с их общей опухоль-супрессирующей ролью [15, 18]. Выявлено 5 отрицательных корреляций между микроРНК-128 и *E2F3*. Это может подтверждать их противоположные функции в канцерогенезе КРР [7, 18]. При анализе корреляций только в опухолевом материале (см. приложение online) к обнаружена группа *KLF12*, *TGFB*, *EGFR*, *MMP9* и *E2F1*. Всех их объединяет способность инициировать и поддерживать канцерогенез при КРР.

Таким образом, обнаружены значимые пороговые уровни для экспрессии гена микроРНК-21, микроРНК-342, *E2F3* и *NFkB*, которые могут послужить дополнительным маркером дифференцировки опухолевой ткани от здоровой, а также могут дать дополнительный прогностический потенциал.

Заключение

Обнаружен повышенный уровень экспрессии микроРНК-21 и пониженный уровень экспрессии микроРНК-342, *E2F3* и *NFkB* в опухолевой ткани, по сравнению с здоровой тканью у пациентов с КРР. Определены их пороговые уровни экспрессии для опухолевой ткани. Это дает дополнительную возможность разграничить опухолевую и здоровую ткань на расстоянии 5 и 10 см от опухоли не только морфологически, но и молекулярно-генетически. Гиперэкспрессия микроРНК-21 в опухолевой ткани может сопровождаться опухолевым ростом, включая рост в метастатических очагах, и иметь отрицательный прогностический потенциал. Сниженный уровень экспрессии гена микроРНК-342 в опухолевой ткани кишечника может говорить о распространенном злокачественном процессе и быть связан с плохим прогнозом у пациентов с КРР. Гиперэкспрессия микроРНК-21 и гипоекспрессия микроРНК-342 в здоровой ткани могут быть связаны с повышенным риском локального рецидива и прогрессирования опухоли. Увеличение уровня экспрессии *E2F3* и *NFkB* на расстоянии 5 и 10 см от опухоли может быть предиктором опухолевого изменения, местного рецидива и прогрессирования злокачественного новообразования. Экспрессия гена *E2F3* связана с *NFkB*, который вовлечен в появление устойчивости к химиотерапии, и его гиперэкспрессия может быть негативным прогностическим фактором.

Большое количество корреляций обнаружено в группе *KLF12*, *TGFB*, *EGFR*, *E2F1* и *MMP9*.

Все эти гены способствуют развитию и прогрессированию КРР. В будущих исследованиях стоит учитывать результаты экспрессии этих генов в комплексе.

Комплексный анализ экспрессий генов микроРНК и опухолевого контроля в опухолевой и здоровой ткани на до- или интраоперационном этапах может иметь прогностический потенциал. Вероятно, чем больше разница между экспрессионными панелями опухолевой и здоровой тканей, тем меньше риск возникновения локальных рецидивов.

Полученные результаты могут быть основой для будущих клинических исследований, определяющих прогностическую и предиктивную значимость экспрессионных панелей генов, которые участвуют в канцерогенезе КРР, в опухолевой, здоровой тканях кишечника, а также метастатических очагах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование осуществлено согласно Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова, № 261 от 31.01.2022. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the ethics committee of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Protocol No 261, dated 31.02.2022. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа проводилась без привлечения финансирования в рамках темы Госзадания «Значение феномена коэкспрессии генов микроРНК и факторов транскрипции сигнальных путей *NFkB* и *KLF* в реализации патологических процессов».

Financing

The work was carried out without funding as part of the State Assignment «The significance of the phenomenon of co-expression of microRNA genes and transcription factors of the *NFkB* and *KLF* signalling pathways in the implementation of pathological processes».

Участие авторов

Служев М.И., Зарайский М.И. — разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи; Семиглазов В.В., Ткаченко Е.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Семиглазова Т.Ю. — окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Абасова С.В., Козюкалов А.С., Петрик Ю.В., Сидорова А.Н. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.

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

Authors' contributions

Sluzhev M.I., Zaraiskii M.I. — developed the concept of the scientific work and compiled a draft manuscript;

Semiglazov V.V., Tkachenko E.V. — analyzed the scientific work and critically revised it, introducing valuable intellectual content;

Semiglazova T.Yu. — gave final approval of the published version of the manuscript;

Kondratev S.V., Brish N.A., Alekseeva Yu.V. — critically revised the manuscript, introducing valuable intellectual content;

Abasova S.V., Kozyukalov A.S., Petrik I.V., Sidorova A.N. — made a significant contribution to obtaining and analyzing work results.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 252.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/zabol.-i-smertn.-2019-elektr.versiya.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIIOI - branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/zabol.-i-smertn.-2019-elektr.versiya.pdf>. (In Rus)].
- Kim J., Kim H., Lee M.S., et al. Transcriptomes of the tumor-adjacent normal tissues are more informative than tumors in predicting recurrence in colorectal cancer patients. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 209.-DOI: 10.1186/s12967-023-04053-2.
- Lin D., Fan W., Zhang R., et al. Molecular subtype identification and prognosis stratification by a metabolism-related gene expression signature in colorectal cancer. *J Transl Med.* 2021; 19(1): 279.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02952-w>.
- Shen X., Su Z., Dou Y., Song X. A novel investigation into an E2F transcription factor-related prognostic model with seven signatures for colon cancer patients. *IET Syst Biol.* 2023; 17(4): 187-97.-DOI: <https://doi.org/10.1049/syb2.12069>.
- Xanthoulis A., Kotsinas A., Tiniakos D., et al. The relationship between E2F family members and tumor growth in colorectal adenocarcinomas: a comparative immunohistochemical study of 100 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014; 22(6): 471-7.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3182598198>.
- Yao H., Lu F., Shao Y. The E2F family as potential biomarkers and therapeutic targets in colon cancer. *PeerJ.* 2020; 8: e8562.-DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.8562>.
- Shamekhi S., Abdolalizadeh J., Ostadrahimi A., et al. Apoptotic effect of *saccharomyces cerevisiae* on human colon cancer SW480 cells by regulation of Akt/NF- κ B signaling pathway. *Probiotics & Antimicro Prot.* 2020; 12(1): 311-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09528-7>.
- Jana A., Krett N.L., Guzman G., et al. NF κ B is essential for activin-induced colorectal cancer migration via upregulation of PI3K-MDM2 pathway. *Oncotarget.* 2017; 8(23): 37377-93.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16343>.
- Murphrey M.B., Quaim L., Varacallo M. Biochemistry, epidermal growth factor receptor. in: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 (2023.09.30).-URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482459/>.
- del Carmen S., Corchete L.A., Gervas R., et al. Prognostic implications of EGFR protein expression in sporadic colorectal tumors: Correlation with copy number status, mRNA levels and miRNA regulation. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 4662.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61688-7>.
- Wu C.C., Hou B.C., Yang Y.H., et al. Circ_0084188 promotes colorectal cancer progression by sponging miR-654-3p and regulating kruppel-like factor 12. *KJMS.* 2023. (30.09.2023).-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/kjm2.12749>.
- Li Z.L., Wang Z.J., Wei G.H., et al. Changes in extracellular matrix in different stages of colorectal cancer and their effects on proliferation of cancer cells. *WJGO.* 2020; 12(3): 267-75.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i3.267>.
- Jiang K., Chen H., Fang Y., et al. Exosomal ANGPTL1 attenuates colorectal cancer liver metastasis by regulating Kupffer cell secretion pattern and impeding MMP9 induced vascular leakiness. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 21.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01816-3>.
- Liu L., Wang D., Qiu Y., et al. Overexpression of microRNA-15 increases the chemosensitivity of colon cancer cells to 5-fluorouracil and oxaliplatin by inhibiting the nuclear factor- κ B signalling pathway and inducing apoptosis. *Exp Ther Med.* 2017. (15.07.2021).-URL: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.5675>.
- Kim N.H., Kim H.S., Kim N.G., et al. p53 and MicroRNA-34 are suppressors of canonical wnt signaling. *Sci Signal.* 2011; 4(197): ra71-ra71.-DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001744>.
- Huang M.Y., Yuan W., Wu S., et al. RhoA: The key signaling pathway of microRNA-126 in suppressing the epithelial-mesenchymal transition, proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017: 133-133.
- Chang Y., Zhang Q., Dong Z., et al. MicroRNA-128 inhibits the development of human colon cancer by targeting Rho family GTPase 3. *J Taibah Univ SCI.* 2022; 16(1): 139-46.-DOI: <https://doi.org/10.1080/16583655.2022.2027692>.
- Yang H., Li Q., Niu J., et al. microRNA-342-5p and miR-608 inhibit colon cancer tumorigenesis by targeting NAA10. *Oncotarget.* 2016; 7(3): 2709-20.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6458>.
- Kashani E., Hadizadeh M., Chaleshi V., et al. The differential DNA hypermethylation patterns of microRNA-137 and microRNA-342 locus in early colorectal lesions and tumours. *Biomolecules.* 2019; 9(10): 519.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9100519>.
- Zhang W., Zhou F., Jiang D., et al. Association of the expression level of miR-16 with prognosis of solid cancer patients: a meta-analysis and bioinformatic analysis. *Dis Markers.* 2020; 2020: 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8815270>.

21. You C., Jin L., Xu Q., et al. Expression of miR-21 and miR-138 in colon cancer and its effect on cell proliferation and prognosis. *Oncol Lett.* 2019; 17(2): 2271-7.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9864>.
22. Sabry D., El-Deek S.E.M., Maher M., et al. Role of miRNA-210, miRNA-21 and miRNA-126 as diagnostic biomarkers in colorectal carcinoma: impact of HIF-1 α -VEGF signaling pathway. *Mol Cell Biochem.* 2019; 454(1): 177-89.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3462-1>.
23. Sazanov A.A., Kiselyova E.V., Zakharenko A.A., et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genetics.* 2017; 58(2): 231-7.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13353-016-0379-9>.
24. Служев М.И., Зарайский М.И., Семиглазов В.В., et al. Сравнительный анализ профилей экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК в опухолевой и перифокальной ткани у пациентов с колоректальным раком. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(2): 55-64. [Sluzhev M.I., Zaraisky M.I., Semiglazov V.V., et al. Comparative analysis of tumor control gene and microRNA expression profiles in tumor and adjacent tissues in patients with colorectal cancer. *Sib Onkol Zh.* 2022; 21(2): 55-64. (In Rus)].
25. Dang C., Gilewski T.A., Surbone A., Norton L. Growth curve analysis. in: Holland-Frei Cancer Medicine 6th edition. *BC Decker*: 2003. (22.09.2023).-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13434/>.

Поступила в редакцию / Received / 27.12.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.01.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Максим Иванович Служев / Maksim I. Sluzhev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-1029>, SPIN-code: 7816-5007.

Михаил Игоревич Зарайский / Michail I. Zaraiskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>, SPIN-code: 7722-6396.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-code: 6786-9577.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-code: 9773-3759.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>, SPIN-code: 3925-8660.

Сергей Вальерьевич Кондратьев / Sergei V. Kondratev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>, SPIN-code: 4291-9496.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>, SPIN-code: 5787-5740.

Сакият Валериевна Абасова / Sakiyat V. Abasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0235-5879>.

Александр Сергеевич Козюкалов / Aleksandr S. Kozyukalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7895-3383>.

Юрий Владимирович Петрик / Iurii V. Petrik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0538-7369>, SPIN-code: 2559-4294.

Александра Николаевна Сидорова / Aleksandra N. Sidorova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8286-8302>, SPIN-code: 9022-4125.





© *Е.В. Левченко^{1,2}, М.В. Клочков⁴, А.Е. Михнин^{1,2}, К.Ю. Сенчик¹,
 О.Ю. Мамонтов¹, С.М. Ергнян^{1,3}, О.О. Лопушанская¹, Н.Е. Левченко¹, Р.И. Юрин¹,
 Е.Н. Слугин¹, Н.В. Хандогин¹, В.И. Шабинская¹*

Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на безрецидивную выживаемость (в легком)

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Российская Федерация

© *Evgeny V. Levchenko^{1,2}, Mikhail V. Klochkov⁴, Aleksandr E. Mikhnin^{1,2}, Konstantin Yu. Senchik¹,
 Oleg Yu. Mamontov¹, Stepan M. Yergnyan^{1,3}, Olga O. Lopushanskaya¹, Nikita E. Levchenko¹,
 Roman I. Yurin¹, Evgeny N. Slugin¹, Nikolay V. Khandogin¹, Victoria I. Shabinskaya¹*

Surgical Treatment of Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer: The Impact of Isolated Lung Chemoperfusion on Pulmonary Recurrence-Free Survival

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Region, Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, the Russian Federation

Введение. Несмотря на то, что легочная метастазэктомия не входит в стандарты лечения колоректального рака, эта операция широко применяется на практике. Вопрос об её реальной эффективности на сегодняшний день остается открытым. Не изучено влияние изолированной химиоперфузии легких на результаты метастазэктомии при легочных метастазах колоректального рака.

Цель. Выявление подгруппы (кластеры) пациентов с легочными метастазами колоректального рака, для которых легочная метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легких повышает безрецидивную выживаемость в легком, по сравнению со стандартной метастазэктомией.

Материалы и методы. Материалом исследования послужила последовательная серия 152 наблюдений за пациентами, перенесшими хирургическое удаление легочных метастазов колоректального рака с 2016 по 2024 гг. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Общими критериями отбора для легочной метастазэктомии были излеченная первичная опухоль, излеченные вторичные очаги, отсутствие локорегионарных рецидивов и функциональная резектабельность пациентов. Критериями отбора для метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких были билатеральные, множественные и рецидивные легочные метастазы. Практически все пациенты до метастазэктомии получали химиотерапию в лечебном или адъювантном режиме. Открытые

Introduction. Although pulmonary metastasectomy is not part of the standard of care for colorectal cancer, it is widely used in practice. The question of its real effectiveness remains open for the time being. The effect of isolated lung chemoperfusion (ILCP) on the outcome of metastasectomy for colorectal cancer lung metastases has not been studied.

Aim. To identify a subgroup (cluster) of patients with colorectal cancer metastases to the lungs in whom metastasectomy followed by ILCP improves recurrence-free survival (RFS) in the lung compared with standard metastasectomy.

Materials and Methods. The material of the study was a sequential series of 152 observations of patients with colorectal lung metastases who underwent metastasectomy from 2016 to 2024 in the Thoracic Surgery Department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology. The general selection criteria for pulmonary metastasectomy were cured primary tumour, cured secondary lesions, and absence of locoregional recurrence and functional resectability of the patients. The selection criteria for metastasectomy with ILCP were bilateral, multiple and recurrent pulmonary metastases. Almost all patients received therapeutic or adjuvant chemotherapy prior to metastasectomy. Open lung metastasectomy followed by ILCP was performed in 66 (43.4 %) patients; video-assisted and open standard metastasectomy were performed in 86 (56.6 %) patients.

метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких были выполнены 66 (43,4 %) пациентам; стандартные видеоассистированные и открытые метастазэктомии — 86 (56,6 %) пациентам.

Результаты. У больных, отобранных на метастазэктомию с изолированной химиоперфузией легких, медиана безрецидивной выживаемости составила 18,8 мес. После стандартных метастазэктомий медиана безрецидивной легочной выживаемости была 21,0 мес. Применение химиоперфузии легких не позволило в полной мере компенсировать влияние неблагоприятных факторов, лежавших в основе отбора.

Заключение. При хирургическом лечении легочных метастазов колоректального рака применение изолированной химиоперфузии легких увеличивает легочную безрецидивную выживаемость в кластере женщин моложе 71 года с билатеральными и множественными легочными очагами, возникшими ранее 12 мес. после удаления первичной опухоли. В нашем исследовании таких наблюдений было 20 из 66 (30,3 ± 5,7 %). В общей когорте пациентов с легочными метастазами колоректального рака, получавших современное лекарственное лечение, изолированная химиоперфузия легких с цисплатином как метод одномоментной и кратковременной регионарной химиотерапии существенно не влияла на легочную безрецидивную выживаемость.

Ключевые слова: колоректальный рак; легочные метастазы; легочная метастазэктомия; изолированная химиоперфузия легких

Для цитирования: Левченко Е.В., Ключков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Ергян С.М., Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И. Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на безрецидивную выживаемость (в легком). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 707-716.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-707-716

✉ Контакты: Михнин Александр Евгеньевич, dr-alex5@yandex.ru

Введение

На сегодняшний день легочная метастазэктомия хотя и не входит в стандарты лечения колоректального рака, однако является широко применяемой операцией, рекомендованной экспертным сообществом [1, 2]. Опубликованы лишь два рандомизированных исследования легочной метастазэктомии при колоректальном раке, оставивших открытым вопрос её эффективности [3, 4]. В нескольких метаанализах было показано, что хирургическое удаление вторичных легочных очагов улучшает прогноз при олигометастатическом поражении [5, 6]. Эффективность метастазэктомии снижается при множественных метастазах, поскольку с ростом числа удаляемых очагов возрастает и вероятность оставления скрытых микрометастазов. Для их подавления была предложена интраоперационная технология изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ), которая позволяет создавать в легком высокую концентрацию цитостатика при его минимальном поступлении в системный кровоток [7]. Несмотря на значительный опыт применения, эффективность ИХПЛ при хирур-

Results. In patients selected for metastasectomy with ILCP the median recurrence-free pulmonary survival was 18.8 months. After standard metastasectomy the median RFS was 21.0 months. The use of ILCP did not fully compensate for the influence of adverse selection factors.

Conclusion. In colorectal cancer, metastasectomy followed by ILCP increases pulmonary RFS in a group of women younger than 71 years with bilateral and multiple pulmonary foci occurring earlier than 12 months after removal of the primary tumour. In our study, there were 20 of 66 such observations (30.3 ± 5.7 %). In the general cohort of patients with pulmonary metastases of colorectal cancer treated with modern drug therapy, ILCP with cisplatin as a method of one-time and short-term regional chemotherapy did not significantly affect pulmonary RFS.

Keywords: colorectal cancer; lung metastases; metastasectomy; isolated lung chemoperfusion

For Citation: Evgeny V. Levchenko, Mikhail V. Klochkov, Aleksandr E. Mikhnin, Konstantin Yu. Senchik, Oleg Yu. Mamontov, Stepan M. Yergnyan, Olga O. Lopushanskaya, Nikita E. Levchenko, Roman I. Yurin, Evgeny N. Slugin, Nikolay V. Khandogin, Victoria I. Shabinskaya. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer: the impact of isolated lung chemoperfusion on pulmonary recurrence-free survival. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 707-716. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-707-716

гическом лечении легочных метастазов колоректального рака не изучена.

Локальный эффект химиоперфузии в виде торможения роста микрометастазов может быть оценен по возрастанию безрецидивной легочной выживаемости. Поскольку химиоперфузия кратковременна и проводится однократно, максимальное замедление роста (вплоть до полной санации легкого) следует ожидать в ближайшие сроки после процедуры. При использовании цисплатина, активно связывающегося с белками структур легкого, нельзя исключить, что на определенный период времени в перфузированном легком создается неблагоприятное микроокружение для роста метастазов. По нашим наблюдениям, следовые количества платины обнаруживаются в легком до одного года [7].

Согласно ряду публикаций, безрецидивный интервал после легочной метастазэктомии входит в число независимых предикторов общей выживаемости [8]. Повышение выживаемости можно ожидать в когорте больных, у которых на момент метастазэктомии легкие являются основным источником вторичной диссеминации. У этих пациентов глубокая санация легкого в

результате метастазэктомии с ИХПЛ, вероятно, может изменить общий темп прогрессирования заболевания.

Легочные рецидивы после метастазэктомии могут развиваться как из не выявленных в ходе операции микрометастазов, так и возникать *de novo*, поступая в легкое из скрытого источника метастазирования, например, печени, костного мозга или рецидива первичной опухоли. Обозначить условную границу между двумя этими видами рецидивирования можно, исходя из кинетики метастазов.

Согласно экспоненциальной модели [9], расчетное время роста метастаза диаметром 0,5 мм до минимального диагностируемого размера 3 мм в диапазоне времени удвоения (ВУ) объема опухоли 50–100 сут. составляет 12,7–25,5 мес.

В случае поступления в легкое *de novo* из скрытого очага небольшого комплекса опухолевых клеток размером 10–20 микрон (0,01–0,02 мм) необходимое время роста до диаметра 3 мм при минимальном в наших наблюдениях ВУ = 30 сут. составит 21,4–24,4 мес. Таким образом, рецидивы, возникающие в срок до года после метастазэктомии, следует рассматривать как продолженный рост оставленных в ходе операции микрометастазов. При большем безрецидивном промежутке источником роста могут быть как медленно растущие остаточные микроочаги, так и опухолевые комплексы с большей скоростью роста, поступающие в легкие *de novo*. При безрецидивном интервале свыше двух лет наиболее вероятной причиной рецидива является повторное легочное метастазирование из скрытого источника. Приведенные рассуждения справедливы и для более точных моделей опухолевого роста, в частности, модели Гомпертца, описывающей замедляющийся экспоненциальный рост [10]. Цель исследования — идентифицировать подгруппу (кластер) пациентов с легочными метастазами колоректального рака, в которой метастазэктомия с ИХПЛ повышает легочную безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной метастазэктомией.

Материал и методы

Материалом исследования явилась сплошная серия наблюдений за пациентами, оперированных по поводу легочных метастазов колоректального рака в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2016 по 2024 г. Критериями отбора на легочную метастазэктомию являлись: радикально удаленная первичная опухоль, излеченные вторичные печёночные и внепеченочные очаги, инструментально подтвержденное отсутствие локо-регионарного рецидива, функциональная

операбельность больных. Показаниями к ИХПЛ были множественные и двусторонние легочные метастазы, включая резектабельные легочные рецидивы после метастазэктомий. Из 152 оперированных пациентов открытые метастазэктомии с ИХПЛ были проведены у 66 (43,4 %) больных, которые вошли в основную группу. Видеоассистированные и открытые стандартные метастазэктомии выполнены 86 (56,6 %) пациентам, составившим контрольную группу.

Большинство больных обеих групп до операции получали химиотерапию в адъювантном, либо лечебном режимах. У 108 пациентов (71,1 %) проводились схемы с оксалиплатином (CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI, XELOX и др.), схемы без препаратов платины получил 31 пациент (20,4 %). Таргетную или иммунотаргетную терапию использовали у 75 (49,3 %) больных.

Методика ИХПЛ. После прецизионной электрохирургической метастазэктомии легкое изолировали от системного кровотока, подключали магистральные сосуды органа к перфузионному аппарату и отмывали легкое от крови 250–300 мл физиологического раствора. Затем легкое антеградно промывали раствором цитостатика со скоростью 130–150 мл/мин в течение 30 мин. при температуре 37 °С с потоком кислорода через оксигенатор 1 л/мин. Цисплатин в средней дозе 191 мг применяли у 57 пациентов, мелфалан в дозе 50 мг — у двух пациентов. По завершении химиоперфузии легкое отмывали от цитостатика и включали в системный кровоток.

Сравнительные характеристики основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

В основной группе преобладали более молодые пациенты. Доля pT4 в основной группе составляла 43 %, в контрольной — 27 % ($p = 0,08$). Доля пациентов категории N1-2 в основной группе составляла 59 %, в контрольной — 43 % ($p = 0,07$). Метастатическое поражение головного мозга в основной группе зафиксировано в дальнейшем у 8 пациентов (12 %) против 4 (4,7 %) в контрольной ($p = 0,13$).

Среднее количество удаленных из легкого метастазов в основной группе было 6,41, в контрольной — 2,14 ($p < 0,001$). Локальные рецидивы в легком зафиксированы с равной частотой у больных основной 30 (46 %) и контрольной 38 (44 %) групп ($p > 0,1$). Билатеральное поражение легких в основной группе отмечалось у 49 (74 %) и в контрольной — у 25 (29 %) пациентов ($p < 0,001$).

Статистическую обработку проводили в модуле Survival Analysis программы StatSoft Statistica v.12. с построением кривых выживаемости Каплана – Майера. Для оценки статистической значимости различий кривых использовали Log-Rank Test, Gehan-Wilcoxon's Test, и Cox's

F-Test. Безрецидивную выживаемость в легком рассчитывали от даты метастазэктомии до даты выявления рецидива (законченные наблюдения) или последнего обследования с отрицательным результатом (цензурированные наблюдения).

Поиск кластера пациентов, которым ИХПЛ давала преимущество легочной безрецидивной выживаемости после метастазэктомии, выполняли методом визуального сопоставления хода кривых Каплана – Майера по каждой из переменных, перечисленных в табл. 1. Выявленные

предикторы с участками превышения выживаемости в основной группе легли в основу поиска границ кластера эффективности ИХПЛ.

Критерии включения в кластер задавали инструментом «Select Cases» модуля Survival Analysis методом последовательного пошагового перебора, ориентируясь на минимальное значение получаемого уровня статистической значимости. Для численных и категориальных переменных поиск порога разделения завершали при достижении уровня значимости $p = 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная оценка основной и контрольной групп
Table 1. Comparative assessment of the main and control groups

Имя переменной	Содержание переменной	Основная группа n = 66 ME + ILCP	Контрольная группа n = 86 STANDARD_ME	P level* Р _{тмф} /U-test
AGE	Возраст, медиана	53,0	59,3	< 0,001
SEX	Мужчины	26 (39,4 %)	32 (37,2 %)	0,864
COLON	Локализация опухоли в толстой кишке	34	42	0,1739
RECT	В прямой кишке	32	44	1,0000
GRADE	Степень дифференцировки G1	17/62	10/63	1,0000
	Степень дифференцировки G2	32/62	30/63	0,4830
	Степень дифференцировки G3	13/62	23/63	0,0751
pT	Категория pT1	0/61 (0 %)	4/83	0,1373
	Категория pT2	5/61	14/83	0,1439
	Категория pT3	30/61	43/83	1,0000
	Категория pT4	26/61 (43 %)	22/83 (27 %)	0,0739
pN	Категория pN0	20 (32,8 %)	39 (47 %)	0,0665
	Категория pN1	30	36	0,7417
	Категория pN2	9 (15 %)	8 (9,6 %)	0,4438
pM1	Категория M1	21	26	0,8506
LREG_REC	Местный и/или регионарный рецидив первичной опухоли	9	15	0,6547
REC_INT0	Срок появления мест/рег рецидива первичной опухоли, медиана мес.	27,21	33,64	0,4322
HEP	Метастазы в печени	28 (42,4 %)	28 (32,6 %)	0,2375
HEP_INT	Срок появления метастазов в печени, мес.	10,22	8,50	0,8343
OX	Платиносодержащие схемы XT	47 (71 %)	64 (74 %)	0,7140
TARG	Таргетная терапия	40 (60 %)	35 (41 %)	0,0216
BRAIN	Метастазы в головном мозге	8	4	0,1289
DFI_0	Срок появления легочных метастазов, медиана мес.	8,93	15,83	0,0050
NUM	Среднее число удаленных легочных метастазов	6,41	2,14	< 0,001
SIZE	Средний наибольший размер удаленного метастаза, мм	20,88	20,29	0,2849
NODE	Поражение л/у корня лёгкого	6	18	0,0711
L_REC	Легочный рецидив	30 (46 %)	38 (44,2 %)	1,0000
LREC_INT	Срок появления легочного рецидива, медиана мес.	13,18	11,90	0,0091
BILAT	Билатеральные легочные метастазы	49 (74 %)	25 (29,0 %)	< 0,001
DT	ВУ референсного метастаза, сут.	109,9	127,21	0,7461
KRAS	Мутация в гене KRAS	17/29	14/26	0,7893
NRAS	Мутация в гене NRAS	8/29	0/26	0,0048
BRAF	Мутация в гене BRAF	4/29	1/26	0,3552

*жирным шрифтом выделены переменные с $p < 0,1$

Результаты

Безрецидивная выживаемость в легком. Локальная безрецидивная выживаемость является первой контрольной точкой оценки эффективности методов регионарной химиотерапии.

По завершённым наблюдениям ИХПЛ сдвинуло средние сроки развития легочных рецидивов после метастазэктомии до 17,3 мес. против 15,3 мес. — в контрольной группе ($p = ,0091$). Вместе с тем кумулятивные кривые безрецидивной легочной выживаемости основной и контрольной групп практически совпадали (рис. 1).

Медиана безрецидивной выживаемости больных, перенесших метастазэктомию с ИХПЛ (основная группа), равнялась 18,8 мес., после стандартных метастазэктомий (контрольная группа) — 21,0 мес. Одногодичная безрецидивная выживаемость основной группы составляла $67,2 \pm 6,2 \%$, контрольной — $66,6 \pm 6,3 \%$.

Для объединённого массива данных ($n = 152$) медиана безрецидивной выживаемости равнялась 20,1 мес., одногодичная безрецидивная выживаемость составляла $67,6 \pm 4,4\%$ и 2-летняя — $40,7 \pm 5,0 \%$.

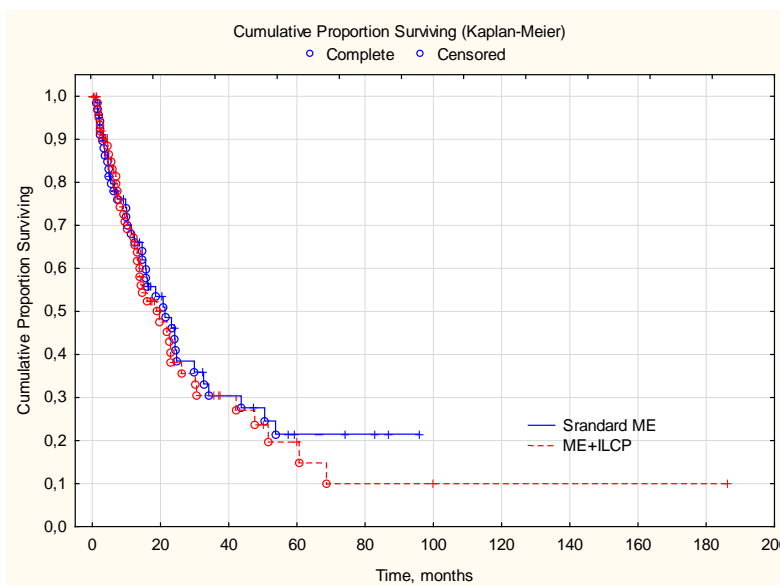


Рис. 1. Легочная безрецидивная выживаемость в основной (ME+ILCP, n = 66) и контрольной (Standard ME, n = 86) группах. Log-Rank Test p = 0,582

Fig. 1. Recurrence-free pulmonary survival in the main (ME+ILCP, n = 66) and control (Standard ME, n = 86) groups. Log-Rank Test p = 0.582

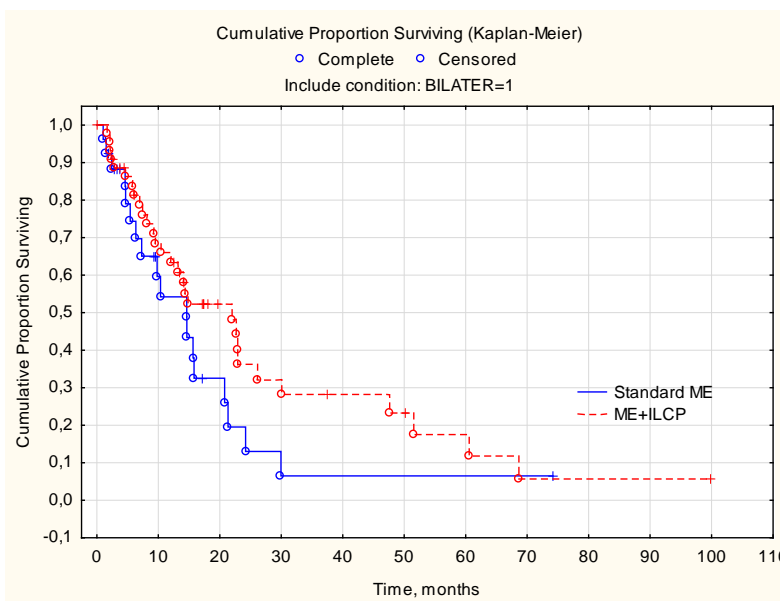


Рис. 2. Повышение легочной безрецидивной выживаемости больных с билатеральными метастазами после ИХПЛ (ME+ILCP), в сравнении со стандартными метастазэктомиями (Standard ME). Log-Rank Test p = 0,1895. Include condition: BILATER=1

Fig. 2. Increase in recurrence-free pulmonary survival in patients with bilateral metastases after ILCP (ME+ILCP) compared to standard metastasectomies (Standard ME). Log-Rank Test p = 0.1895. Include condition: BILATER=1

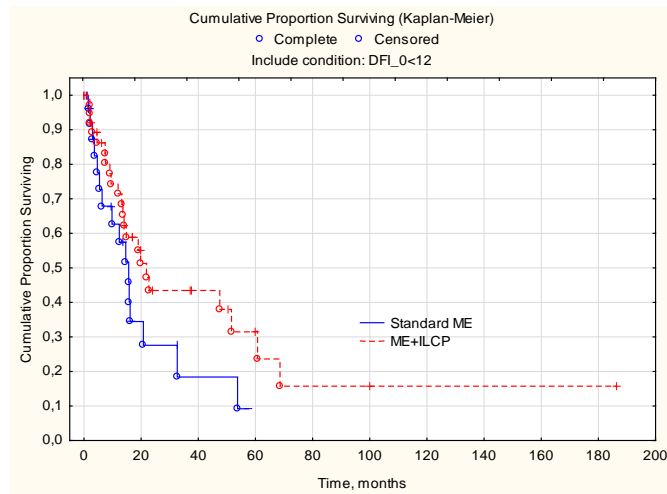


Рис. 3. Преимущество безрецидивной легочной выживаемости основной группы (метастазэктомия с ИХПЛ) при сроках выявления легочных метастазов менее 12 мес. Log-Rank Test $p = 0,13528$ Include condition: DFI_0 < 12
 Fig. 3. Advantage in recurrence-free pulmonary survival of the main group (metastasectomy with ILCP) with the detection of pulmonary metastases less than 12 months. Log-Rank Test $p = 0.13528$. Include condition: DFI_0 < 12

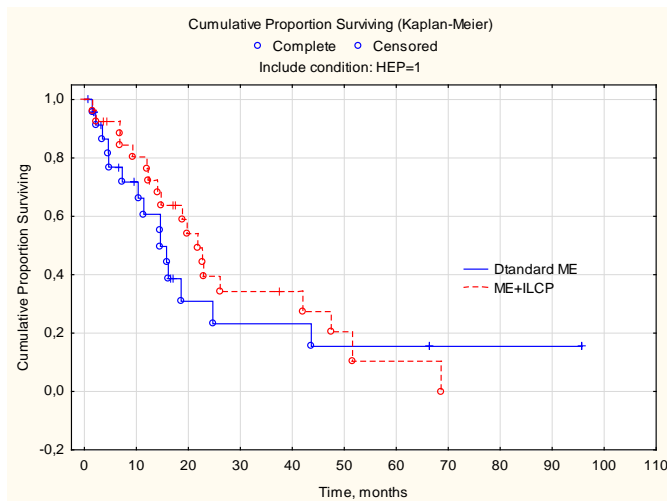


Рис. 4. Преимущество безрецидивной легочной выживаемости у больных с излеченными печеночными метастазами в основной группе (метастазэктомия с ИХПЛ) до 36 мес. после метастазэктомии. Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,19292$ Include condition: HEP=1
 Fig. 4. The advantage of recurrence-free pulmonary survival in patients with treated liver metastases in the main group (metastasectomy with ILCP) up to 36 months after metastasectomy. Gehan's Wilcoxon Test $p = 0.19292$. Inclusion condition: HEP=1

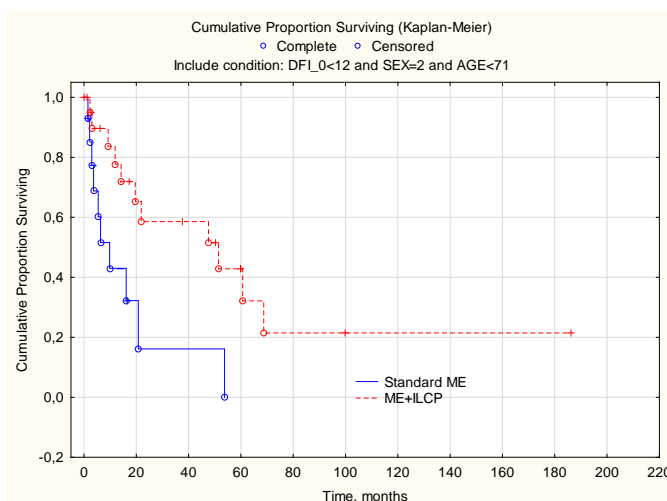


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость пациентов основной и контрольной групп в кластере с критериями включения: женщины моложе 71 года, сроки появления легочных метастазов < 12 мес. Log-Rank Test $p = 0,02302$; Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,02309$; Cox's F-Test $p = 0,047410$ Include condition: DFI_0 < 12 and SEX = 2 and AGE < 71
 Fig. 5. Cumulative proportion survival of patients in the main and control groups within the cluster meeting the inclusion criteria: women under 71 years old, onset of lung metastases < 12 months. Log-Rank Test $p = 0.02302$; Gehan's Wilcoxon Test $p = 0.02309$; Cox's F-Test $p = 0.047410$. Inclusion condition: DFI_0 < 12 and SEX = 2 and AGE < 71

Переменные, ассоциированные с превышением безрецидивной выживаемости основной группы

Билатеральность легочного поражения (BILAT). ИХПЛ повышала безрецидивную выживаемость, по сравнению с контролем у больных с двухсторонними легочными метастазами (рис. 2), чего не отмечалось при одностороннем поражении.

Сроки появления легочных метастазов (DFI_0). В общем массиве наблюдений ($n = 152$) медиана времени появления легочных метастазов равнялась 11,97 мес. Стойкий положительный эффект ИХПЛ отмечался у пациентов со сроком появления легочных метастазов менее года (рис. 3). У остальных больных преимущество безрецидивной выживаемости наблюдалось после стандартных метастазэктомий.

Метастазы в печени (HEP). К моменту легочной метастазэктомии излеченные печеночные метастазы имели место у 42,4 % пациентов основной группы (ИХПЛ) и 32,6 % — контрольной группы. Применение ИХПЛ повышало легочную безрецидивную выживаемость у больных с метастазами в печени в сроки до 50 мес. (рис. 4). У пациентов без поражения печени в течение первого года наблюдения ход кривых выживаемости совпадал, далее стандартные метастазэктомии давали некоторое преимущество.

Переменные, ассоциированные с превышением безрецидивной выживаемости основной группы на первом году наблюдения

Локарегионарные рецидивы первичной опухоли (LREG_REC). Наблюдается некоторое превышение безрецидивной выживаемости в первые 14 мес. после метастазэктомии с ИХПЛ в подгруппе пациентов, у которых в дальнейшем не наблюдалось локальных или регионарных рецидивов первичной опухоли (Log-Rank Test, $p = 0,831$; Cox's F-test, $p = 0,329$ 5). Больные, у которых позднее были зафиксированы локарегионарные метастазы, демонстрировали значимо худшую безрецидивную выживаемость после легочной метастазэктомии с ИХПЛ.

Возраст (AGE). При варьировании точки разделения возрастных подгрупп наиболее отчетливое превышение безрецидивной выживаемости основной группы (метастазэктомия с ИХПЛ) в сроки до 9 мес. отмечено у больных моложе 63 лет. Вместе с тем в сроки наблюдения более 9 мес. отмечалось превосходство безрецидивной выживаемости после стандартных метастазэктомий. У пациентов старше 63 лет ИХПЛ не давала каких-либо преимуществ безрецидивной выживаемости в течение первого года после метастазэктомии.

В более поздние сроки достоверное превосходство выживаемости обеспечивали стандартные метастазэктомии.

Гендерная принадлежность (SEX). Женщины имели незначительное преимущество в выживаемости после метастазэктомий с ИХПЛ (основная группа) в сроки до 12 мес. после операции. В более поздние сроки кривые выживаемости совпадали. Кривые безрецидивной выживаемости мужчин до 9 мес. наблюдения совпадали, далее мужчины демонстрировали худшую выживаемость.

Количество легочных метастазов (NUM). При двух и более легочных метастазах в сроки до 9 мес. после метастазэктомии ИХПЛ, в сравнении с контролем, давала некоторое повышение безрецидивной выживаемости.

Вовлечение лимфоузлов средостения (*NODE*) не оказывало влияния на локальную эффективность ИХПЛ.

Время удвоения объема референсного метастаза (DT). В качестве точки разделения мы выбрали величину $ВУ = 100$ сут., близкую к медиане в наших наблюдениях (107,7 сут.). ИХПЛ давала некоторое преимущество безрецидивной выживаемости при $ВУ > 100$ сут. в интервале до 60 мес. При времени удвоения $ВУ < 100$ сут. кривые выживаемости совпадали.

Переменные, не ассоциированные с повышением безрецидивной выживаемости в основной группе

Локализация первичной опухоли (*COLON/RECT*), категории первичной опухоли *pT* и *pN*, степень дифференцировки первичной опухоли (*GRADE*), максимальный размер наибольшего метастаза (*SIZE*), дооперационное применение схем с оксалиплатином (*OX*) не влияли на безрецидивную легочную выживаемость.

Кластер пациентов с преимуществом легочной безрецидивной выживаемости после метастазэктомии с ИХПЛ

Методом ручной кластеризации с варьированием критериев разделения вблизи найденных порогов среди 66 больных, перенесших ИХПЛ, удалось идентифицировать подгруппу из 20 пациентов основной группы (30,3 %) и 10 из 86 больных контрольной группы, в которой химиоперфузия давала статистически значимое преимущество безрецидивной выживаемости. Критериями выделения подгруппы оказались женский пол, возраст менее 71 года и сроки появления легочных метастазов менее 12 мес. (рис. 5).

Дальнейшее сужение кластера за счет подключения дополнительных переменных было невозможно, ввиду потери статистической

значимости вследствие сокращения числа наблюдений. Тем не менее из 30 больных, вошедших в кластер, 26 имели билатеральное поражение. Медиана количества удаленных метастазов равнялась 4, медиана размера — 20 мм и медиана ВУ = 66 сут.

Обсуждение

При целенаправленном отборе на метастазэктомии с ИХПЛ пациентов с повторными, множественными и билатеральными легочными очагами сохраняется небольшое преимущество легочной безрецидивной выживаемости в группе стандартных метастазэктомий. Медиана выживаемости в основной группе составляет 18,8 мес. против 21,0 мес. в контроле. Анализ факторов, негативно влияющих на безрецидивную выживаемость после ИХПЛ, показал, что ведущими из них являются мужской пол, возраст старше 70 лет, поздние сроки появления легочных метастазов после удаления первичной опухоли, развитие локорегионарных рецидивов. Эффект ИХПЛ более выражен у больных с билатеральными легочными метастазами, излеченными печеночными метастазами и у пациентов с развитием в дальнейшем локорегионарных рецидивов первичной опухоли.

Худшая безрецидивная выживаемость мужчин и пациентов старше 70 лет, вероятно, обусловлена сниженной иммунной реактивностью организма.

Повышение легочной безрецидивной выживаемости после ИХПЛ у больных, ранее перенесших хирургическое удаление или радиочастотную абляцию очагов в печени, по нашему мнению, обусловлено тем, что у определенной части таких пациентов имеются остаточные печеночные микрометастазы, являющиеся важным источником легочной диссеминации.

Скрытые локорегионарные рецидивы первичной опухоли, выявляемые в более поздние сроки, нивелируют эффект ИХПЛ, являясь мощным вторичным источником диссеминации.

Срок появления легочных метастазов от момента радикального удаления первичной опухоли связан с её агрессивностью и метастатическим потенциалом. У ряда пациентов легочные метастазы предшествовали удалению первичной опухоли. В подгруппе больных с ранними сроками появления метастазов (менее 12 мес.) отмечался лучший эффект ИХПЛ, который был наиболее выражен у пациентов с низкой скоростью роста референсного метастаза (ВУ > 100 сут.).

Таким образом, дополнение метастазэктомии изолированной химиоперфузией с цисплатином не позволяет полностью компенсировать действие неблагоприятных факторов, лежавших

в основе отбора: рецидивные, множественные и двухсторонние метастазы, исчерпанные возможности системного лекарственного лечения. Можно предполагать, что слабый эффект ИХПЛ при легочных метастазах колоректального рака связан с недостаточной эффективностью однократной экспозиции легкого к цисплатину при проведении химиоперфузии, а также развитием резистентности к препаратам платины на фоне предшествующей многокурсовой терапии по платиносодержащим схемам.

Выводы

1. В сплошной последовательной выборке из 152 пациентов с легочными метастазами колоректального рака выполнение метастазэктомий с ИХПЛ преимущественно при рецидивном, множественном и билатеральном поражении и стандартных метастазэктомий в остальных случаях, продемонстрировало медиану безрецидивной легочной выживаемости 18,8 мес. и 21,0 мес. соответственно. Одногодичная безрецидивная выживаемость основной группы составляла $67,2 \pm 6,2$ %, контрольной — $66,6 \pm 6,3$ %.

2. У больных, большинство из которых ранее получало платиносодержащие схемы химиотерапии, проведение ИХПЛ цисплатином не позволило компенсировать влияние неблагоприятных факторов, лежавших в основе отбора, и уравнивать безрецидивную выживаемость.

3. Метастазэктомия с ИХПЛ повышала легочную безрецидивную выживаемость, по сравнению со стандартной метастазэктомией у женщин с множественными и билатеральными легочными метастазами моложе 71 года при сроках появления легочных очагов менее 12 мес. от удаления первичной опухоли. В нашем исследовании таких наблюдений было 20 из 66. Таким образом, эффективность ИХПЛ по критерию превышения безрецидивной легочной выживаемости равнялась $30,3 \pm 5,7$ %.

4. В общей когорте больных с легочными метастазами колоректального рака, получающих современное лекарственное лечение, ИХПЛ цисплатином, как метод одномоментной и кратковременной регионарной химиотерапии, существенного влияния на безрецидивную легочную выживаемость не оказывает.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Протокол исследования

одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 75 от 26.01.2007. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No. 75 dated 26.01.2007. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Левченко Е.В. — идея исследования, непосредственное исполнение метастазэктомий с химиоперфузиями, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Клочков М.В. — сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, подготовка иллюстраций;

Михнин А.Е. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Сенчик К.Ю. — аппаратное обеспечение и техническое исполнение химиоперфузий;

Мамонтов О.Ю., Ергян С.М., Юрин Р.И. — участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных, прослеживание больных;

Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В. — участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных;

Шабинская В.И. — написание черновика рукописи, участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных.

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

Authors' contributions

Levchenko E.V. — conceived the study idea, directly executed metastasectomies with chemoperfusion, critically revised the manuscript, and gave final approval of the article; Klochkov M.V. — collected and initially processed the material, conducted statistical analysis and data interpretation, drafted the manuscript, and prepared illustrations;

Mikhnin A.E. — collected, analyzed, and interpreted data, drafted the manuscript, and gave final approval of the article; Senchik K.Yu. — was responsible for the hardware and technical execution of chemoperfusion;

Mamontov O.Yu., Yergnyan S.M., Yurin R.I. — participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, managed patients, and tracked patient progress;

Lopushanskaya O.O., Levchenko N.E., Slugin E.N., Khandogin N.V. — participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, and managed patients;

Shabinskaya V.I. — drafted the manuscript, participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, and managed patients.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Handy J.R., Bremner R.M., Crocenzi T.S., et al. Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107(2): 631-49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.028>.
- Li J., Yuan Y., Yang F., et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
- Treasure T., Farewell V., Macbeth F., et al. Pulmonary metastasectomy versus continued active monitoring in colorectal cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials.* 2019; 20(1): 718.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3837-y>.
- Milosevic M., Edwards J., Tsang D., et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis.* 2020; 22: 1314-24.
- Lee K.Y., Lau J., Siew B.E., et al. Does pulmonary metastasectomy of colorectal metastases translate to better survival? A systematic review. *Ann Acad Med Singap.* 2021; 50(10): 773-781.-DOI: <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2021255>.
- Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю., et al. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (2): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu., et al. Prognostic factors in the treatment of lung metastases from colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(2): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>. (In Rus)].
- Калинин П.С., Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Мищенко А.В. Изолированная химиоперфузия легкого в лечении его метастатического поражения. *Вопросы онкологии.* 2014; 60(6): 673-678. [Kalinin P.S., Levchenko E.V., Senchik K.Y., Mishchenko A.V. Isolated chemoperfusion of the lung in the treatment of its metastatic lesion. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2014; 60(6): 673-678. (In Rus)].
- Yokoyama S., Mitsuoka M., Kinugasa T., et al. Survival after initial lung metastasectomy for metastatic colorectal cancer in the modern chemotherapeutic era. *BMC Surg.* 2017; 17(1): 54.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0252-8>.
- Collins V.P., Loeffler R.K., Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1956; 76(5): 988-1000.
- Norton L.A. Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Research Cancer Res.* 1988; 48: 7067-7071.

Поступила в редакцию / Received / 31.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>.
Михаил Владимирович Клочков / Mikhail V. Klochkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9968-299X>.
Александр Евгеньевич Михнин / Aleksandr E. Mikhnin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>.
Константин Юрьевич Сенчик / Konstantin Yu. Senchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-2085>.
Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>.
Степан Мкртычевич Ергнян / Stepan M. Yergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>.
Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>.
Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>.
Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>.
Евгений Николаевич Слугин / Evgeny N. Slugin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3333>.
Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>.
Виктория Игоревна Шабинская / Victoria I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>.





© *Е.В. Левченко*^{1,2}, *М.В. Клочков*⁴, *А.Е. Михнин*^{1,2}, *К.Ю. Сенчик*¹,
*О.Ю. Мамонтов*¹, *О.О. Лопушанская*¹, *С.М. Ергнян*^{1,3}, *Н.Е. Левченко*¹, *Р.И. Юрин*¹,
*Е.Н. Слугин*¹, *Н.В. Хандогин*¹, *В.И. Шабинская*¹, *Ю.Г. Змитриченко*¹

Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на общую (наблюдаемую) выживаемость

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Российская Федерация

© *Evgeny V. Levchenko*^{1,2}, *Mikhail V. Klochkov*⁴, *Aleksandr E. Mikhnin*^{1,2}, *Konstantin Yu. Senchik*¹,
*Oleg Yu. Mamontov*¹, *Stepan M. Ergnyan*^{1,3}, *Olga O. Lopushanskaya*¹, *Nikita E. Levchenko*¹,
*Roman I. Yurin*¹, *Evgeny N. Slugin*¹, *Nikolay V. Khandogin*¹, *Viktoriia I. Shabinskaya*¹,
*Yulya G. Zmitrichenko*¹

Surgical Treatment of Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer: The Impact of Isolated Lung Chemoperfusion on Overall Survival

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Region, Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, the Russian Federation

Введение. Легочная метастазэктомия не входит в стандарты лечения колоректального рака, однако эта операция широко применяется на практике, несмотря на то, что вопрос о её реальной эффективности остается открытым. Также не исследовано влияние изолированной химиоперфузии легких при легочных метастазах колоректального рака на результаты метастазэктомии.

Цель. Целью исследования являлось выявление подгруппы (кластера) пациентов с легочными метастазами колоректального рака, в которой легочная метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легких улучшает наблюдаемую (общую) выживаемость, по сравнению со стандартной метастазэктомией.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 133 больных с метастазами колоректального рака, перенесших легочные метастазэктомии с 2016 по 2023 гг. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Открытые метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких были выполнены 59 (44,4 %) пациентам. Стандартные видеоассистированные и открытые метастазэктомии были выполнены 74 (55,6 %) больным. Общими критериями отбора для легочной метастазэктомии были: излеченность первичной опухоли и вторичных поражений печени, отсутствие локорегионарных рецидивов и функциональная резектабель-

Introduction. Pulmonary metastasectomy is not part of the standard treatment for colorectal cancer, but it is widely used in practice, although the question of its real effectiveness remains open. The effect of isolated lung chemoperfusion (ILCP) for colorectal cancer lung metastases on metastasectomy outcomes has also not been studied.

Aim. To identify a subgroup (cluster) of patients with colorectal cancer metastases in the lung for whom pulmonary metastasectomy followed by ILCP improves overall survival (OS) compared with standard metastasectomy.

Materials and Methods. The study material was data from 133 patients with colorectal cancer metastases in the lung who underwent metastasectomy between 2016 and 2023 at the Thoracic Surgery Department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Open metastasectomy followed by ILCP was performed in 59 (44.4 %) patients. In 74 (55.6 %) patients, standard video-assisted and open metastasectomies were performed. The general selection criteria for metastasectomy were cured primary tumor and secondary liver lesions, absence of locoregional recurrence and functional resectability of the patients. Indications for ILCP were resectable pulmonary recurrence, multiple and bilateral lung lesions.

ность пациентов. Показанием к изолированной химиоперфузии легких являлись резектабельные легочные рецидивы, множественное и билатеральное поражение легких.

Результаты. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость в общей группе пациентов (133) равнялась $48,2 \pm 6,4$ % с медианой 58,5 мес. У пациентов, отобранных из общего потока на метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легких, медиана наблюдаемой выживаемости составила 54,1 мес. После стандартных метастазэктомий медиана наблюдаемой выживаемости равнялась 60,6 мес. Применение изолированной химиоперфузии легких с цисплатином не компенсировало влияние неблагоприятных факторов, лежащих в основе отбора. Идентифицирован кластер пациентов, у которых наблюдалось повышение наблюдаемой выживаемости после ИХПЛ.

Заключение. При колоректальном раке метастазэктомия с изолированной химиоперфузией легких увеличивает наблюдаемую выживаемость, по сравнению со стандартной метастазэктомией у пациентов моложе 56 лет без поражения печени при числе легочных метастазов менее 6. В нашем исследовании таких наблюдений было 15 из 59 ($25,4 \pm 5,7$ %). В общей когорте пациентов с метастазами колоректального рака в легких, получающих современное медикаментозное лечение, изолированная химиоперфузия легких как метод однократной и кратковременной регионарной химиотерапии существенно не влиял на общую выживаемость.

Ключевые слова: колоректальный рак; легочные метастазы; легочная метастазэктомия; изолированная химиоперфузия легких

Для цитирования: Левченко Е.В., Клочков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Ергян С.М., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И., Змитриченко Ю.Г. Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на общую (наблюдаемую) выживаемость. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(4): 717-726.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-717-726

✉ Контакты: Михнин Александр Евгеньевич, dr-alex5@yandex.ru

Введение

Несмотря на очевидный прогресс в лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака и отсутствие доказательств, полученных в рандомизированных исследованиях, легочная метастазэктомия является одобренной экспертным сообществом широко распространенной тактикой хирургического лечения [1, 2]. В большинстве когортных исследований сообщается о положительном влиянии метастазэктомии на выживаемость [3–5]. На сегодняшний день опубликовано лишь два рандомизированных исследования легочной метастазэктомии при колоректальном раке, оставивших открытым вопрос о её преимуществах перед консервативным лечением [6, 7]. Lee и соавт. (2021) в систематическом обзоре, охватывающем 6 пригодных для метаанализа исследований, не выявили убедительных преимуществ метастазэктомии, отмечая предвзятость отбора больных для хирургического лечения [8].

Изучены факторы, негативно влияющие на результаты метастазэктомии: нерадикальность уда-

Results. Five-year OS in all patients who underwent metastasectomy (133) was 48.2 ± 6.4 % with a median of 58.5 months. In patients selected from the general cohort for metastasectomy using ILCP, median OS was 54.1 months. After standard metastasectomy, the median overall survival was 60.6 months. The use of ILCP with cisplatin did not offset the effects of the adverse selection factors. A cluster of patients was found who had an increase in OS after ILCP.

Conclusion. In colorectal cancer, metastasectomy followed by ILCP increases OS compared to standard metastasectomy in patients younger than 56 years with no liver metastases and fewer than 6 lung lesions. In our study, there were 15 of 59 such observations (25.4 ± 5.7 %). In the general cohort of patients with pulmonary metastases of colorectal cancer who received modern drug treatment, ILCP with cisplatin as a method of one-time and short-term regional chemotherapy did not significantly affect OS.

Keywords: colorectal cancer; lung metastases; pulmonary metastasectomy; isolated lung chemoperfusion

For Citation: Evgeny V. Levchenko, Mikhail V. Klochkov, Aleksandr E Mikhnin, Konstantin Yu. Senchik, Oleg Yu. Mamontov, Stepan M. Ergnyan, Olga O. Lopushanskaya, Nikita E. Levchenko, Roman I. Yurin, Evgeny N. Slugin, Nikolay V. Khandogin, Viktoriia I. Shabinskaya, Yulya G. Zmitrichenko. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer: the impact of isolated lung chemoperfusion on overall survival. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(4): 717-726. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-717-726

ления первичной опухоли, внелегочные метастазы, множественные и билатеральные легочные очаги, вовлечение внутригрудных лимфатических узлов, раннее появление легочных метастазов (DFI < 12 мес.), уровень РЭА > 10 нг/мл [9–12].

Общая пятилетняя выживаемость больных колоректальным раком после легочной метастазэктомии, по данным большинства исследователей, находится в диапазоне 21,6–54,3 % [3, 6, 10, 13]. Лишь две публикации, основанные на одном и том же материале (785 наблюдений из 46 японских госпиталей), сообщают о пятилетней выживаемости 68,1 % [5] и 62,5 % [14], причем в публикации Okumura и соавт. [5] наблюдаемая выживаемость при наличии нескольких неблагоприятных прогностических факторов равнялась 48,9 %.

К настоящему времени в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России накоплен значительный опыт применения изолированной химиоперфузии легких (ИХПЛ) при легочных метастазах широкого спектра опухолей [15], однако её влияние на

результаты метастазэктомии при колоректальном раке не изучалось. Цель исследования — оценить наблюдаемую выживаемость больных колоректальным раком, перенесших легочную метастазэктомию в стандартном варианте и с применением технологии ИХПЛ, а также идентифицировать кластер пациентов, в котором ИХПЛ статистически значимо повышает выживаемость.

Материал и методы

Материалом исследования явилась серия из 133 последовательных наблюдений за пациентами, перенесшими хирургическое удаление легочных метастазов колоректального рака с 2016 по 2023 гг. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Общими критериями отбора

Таблица 1. Сравнительная оценка основной и контрольной групп по исследуемым переменным
Table 1. Comparative assessment of the study and control groups according to the variables studied

Имя переменной	Содержание переменной	Основная группа n = 59 ME + ILCP	Контрольная группа n = 74 STANDARD_ME	P level* P _{ТМФ} /U-test
SEX	1 мужчины, 2- женщины. SEX = 1:	22 (37 %)	31 (42 %)	< 0,0001
AGE	Возраст, медиана	52,0	60,5	< 0,0001
COLON	Локализация опухоли в толстой кишке	30	40	0,7299
RECT	В прямой кишке	31	34	0,4881
GRADE	Степень дифференцировки G1	17/59	8/52	0,1130
	Степень дифференцировки G2	30/59	24/52	0,0765
	Степень дифференцировки G3	12/59	19/52	0,0890
pT	Категория pT1	0/56	4/71	0,1296
	Категория pT2	4/56	13/71	0,1133
	Категория pT3	28/56	35/71	1,0000
	Категория pT4	24/56 (43 %)	19/71 (27 %)	0,0622
pN	Категория pN0	18 (31 %)	31 (42 %)	0,0538
	Категория pN1	29	34	0,7299
	Категория pN2	9 (15 %)	6 (8 %)	< 0,0001
pM1	Категория pM1	19	22	0,8506
LREG_REC	Местный или регионарный рецидив первичной опухоли	8	15	0,3616
HEP	Метастазы в печени	25 (42 %)	23 (31 %)	0,2056
HEP_INT	Срок появления метастазов в печени	10,16	8,48	0,8143
BRAIN	Метастазы в головном мозге	8	3	0,0607
BR_INT	Срок появления метастазов в головном мозге, медиана мес.	47,6	48,26	0,2351
DFI_0	Срок появления легочных метастазов, медиана мес.	8,32	15,83	0,0007
NUMBER	Число удаленных легочных метастазов, среднее значение	6,41	2,11	< 0,0001
SIZE	Наибольший размер удаленного метастаза, среднее значение, мм	20,78	20,28	0,2849
L_REC	Легочный рецидив	29	20	0,0113
LREC_INT	Срок появления легочного рецидива, медиана мес.	24,56	37,73	0,0091
BILAT	Билатеральные легочные метастазы	45 (76 %)	23 (31 %)	< 0,0001
TARG	Таргетная терапия	37 (63 %)	30 (41 %)	0,0145
OX	Платиносодержащие схемы ХТ	44 (76 %)	63 (85 %)	0,1861
DT	ВУ референсного метастаза, среднее значение, сут.	103,0	126,18	0,8461
KRAS	Мутация в гене KRAS	16/28	14/24	1,0000
NRAS	Мутация в гене NRAS	5/28	0/24	0,0541
BRAF	Мутация в гене BRAF	2/28	1/23	1,0000
CENS	CENS=1 Завершенные наблюдения	24 (41 %)	14 (19 %)	0,0071

* жирным шрифтом выделены переменные с p < 0,1

на легочную метастазэктомию являлись: радикально удаленная первичная опухоль, отсутствие инструментальных признаков локо-регионарного рецидива, излеченные вторичные печёночные и внепеченочные очаги, отсутствие отдаленных метастазов других локализаций, функциональная операбельность больных. Критериями целевого отбора для метастазэктомии с ИХПЛ были множественное и двустороннее поражение легких, резектабельные рецидивы легочных метастазов после хирургического лечения.

Открытые метастазэктомии с ИХПЛ проведены у 59 (44,4 %) больных, которые составили основную группу. Стандартные видеоассистированные и открытые метастазэктомии выполнены у 74 (55,6 %) пациентов контрольной группы. До легочной метастазэктомии практически все больные обеих групп получали химиотерапию в адьювантном, либо лечебном режимах. У 107 пациентов (80,5 %) проводились схемы с оксалиплатином (FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, XELOX); схемы без препаратов платины получили 22 больных (16,5 %).

В силу того, что из общего потока поступающих для хирургического лечения больных производился целенаправленный отбор на ИХПЛ пациентов с неблагоприятными факторами прогноза (множественные и билатеральные метастазы, легочные рецидивы), контрольная группа существенно отличалась от основной. Сравнительная оценка обеих групп представлена в табл. 1.

Обращают внимание следующие отличия основной группы (ИХПЛ) от контрольной: преобладание более молодых пациентов, женщин; большая глубина инвазии и более обширное лимфогенное метастазирование первичной опухоли; раннее появление легочных метастазов; большая частота легочных рецидивов; более частое метастатическое поражение головного мозга; большая частота мутаций в гене NRAS.

Доля пациентов категории N1-2 в основной группе составляла 64 %, в контрольной — лишь 54 % ($p = 0,0538$). Метастатическое поражение головного мозга в основной группе зафиксировано в дальнейшем у 8 пациентов (14 %) против 3 (4 %) в контрольной ($p = 0,061$). Среднее количество удаленных из легкого метастазов в основной группе равнялось 6,41, в контрольной — 2,11 ($p < 0,0001$). Локальные рецидивы в легком зафиксированы у 29 (49 %) больных основной группы и у 20 (27 %) контрольной ($p = 0,0113$). Двустороннее поражение легких в основной группе отмечалось у 45 (76 %) и в контрольной — у 23 (31 %) пациентов ($p < 0,0001$). Число законченных наблюдений в основной группе равнялось 24 (41 %) и в контрольной — 14 (19 %) ($p = 0,0071$).

Существенные различия основной и контрольной групп, обусловленные спецификой отбора больных на ИХПЛ из общего потока поступавших для легочной метастазэктомии, привели к невозможности как прямого, так и выборочного сравнений в формате «случай-контроль». Это привело к усложнению дизайна исследования и необходимости применения метода ручной кластеризации наблюдений на основе пошаговых оценок влияния перечисленных в табл. 1 переменных на ход кривых выживаемости.

Техника операций. При олигометастатическом поражении обычно осуществляли удаление узлов в пределах здоровых тканей в объеме краевой резекции, сегментэктомии или лобэктомии. При множественном поражении преимущественно выполняли прецизионное электрохирургическое иссечение всех выявленных узлов с ушиванием зон коагуляции.

Методика ИХПЛ. После метастазэктомии легкое изолировали от системного кровотока, подключали сосуды легкого к магистралям перфузионной установки и отмывали сосудистое русло органа 300 мл физиологического раствора. Включенное в перфузионный контур легкое антеградно перфузировали раствором цитостатика в течение 30 мин. при температуре 37 °C с объемной скоростью 130–150 мл/мин, с контролем давления в легочной артерии и подачей кислорода в оксигенатор 1 л/мин. Цисплатин использовали у 57 пациентов в средней дозе 191 мг, мелфалан — у двух пациентов в дозе 50 мг. По завершении ИХПЛ легкое отмывали от цитостатика и включали в системный кровоток.

Статистическая обработка выполнялась в пакете StatSoft Statistica v.12. с построением кривых кумулятивной выживаемости Каплана – Майера в модуле Survival Analysis. Значимость различий оценивали встроенными тестами Log-Rank, Gehan’s Wilcoxon, F-Test Fisher. Пороговым уровнем статистической значимости считали $p = 0,05$. Наблюдаемую выживаемость рассчитывали от даты первой метастазэктомии до даты смерти пациента от любой причины (законченные наблюдения) или даты последнего осмотра (цензурированные наблюдения).

Поиск границ кластера, состоящего из наблюдений основной и контрольной групп, в котором химиоперфузия обеспечивала превосходство наблюдаемой выживаемости, выполняли путем визуального сравнения кумулятивных кривых основной и контрольной групп по каждой исследуемой переменной с варьированием точки отсечения. Переменные, содержащие участки превышения выживаемости основной группы, использовали для дальнейшей пошаговой ручной кластеризации. Границы кластера задавали встроенным инструментом Select Cases модуля

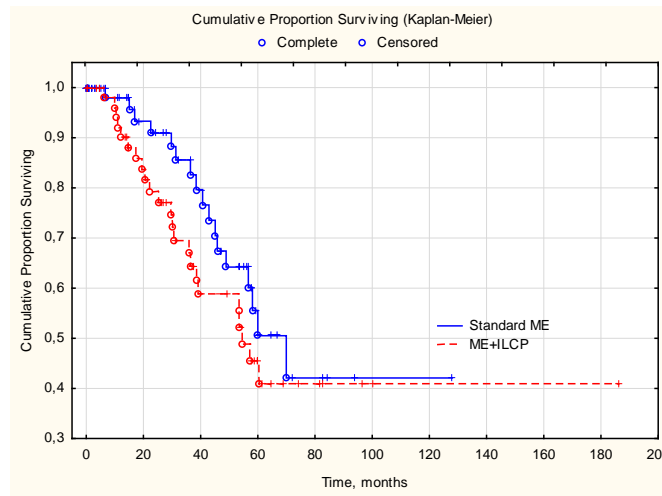


Рис. 1. Наблюдаемая выживаемость (overall survival) больных с легочными метастазами колоректального рака в основной (ME + ILCP, n = 59) и контрольной (Standard ME, n = 74) группах. Log-Rank Test p = 0,22880; Gehan's Wilcoxon Test p = 0,08244; Cox's F-Test p = 0,01518

Fig. 1. OS of patients with colorectal cancer metastases to the lungs in the study (ME + ILCP, n = 59) and control (Standard ME, n = 74) groups. Log-Rank test p = 0.22880; Gehan's-Wilcoxon test p = 0.08244; Cox F test p = 0.01518

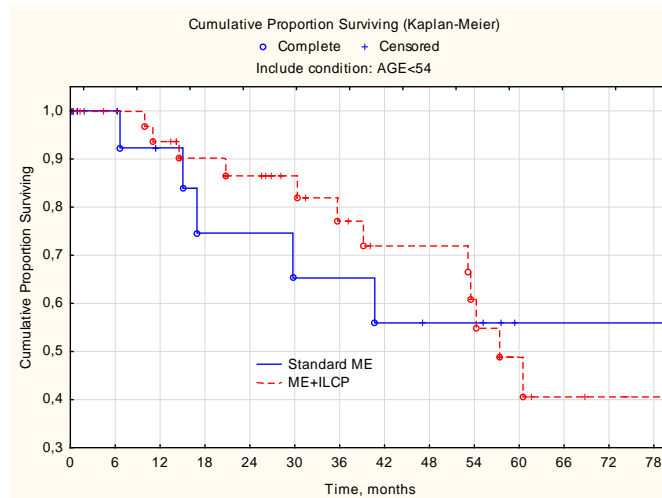


Рис. 2. Превышение наблюдаемой выживаемости больных моложе 54 лет в основной группе (метастазэктомия с ИХПД) по отношению к контрольной (стандартные метастазэктомии)

Fig. 2. Excess of OS of patients up to 54 years in the main group (metastasectomy with ILCP) compared with the control group (standard metastasectomies)

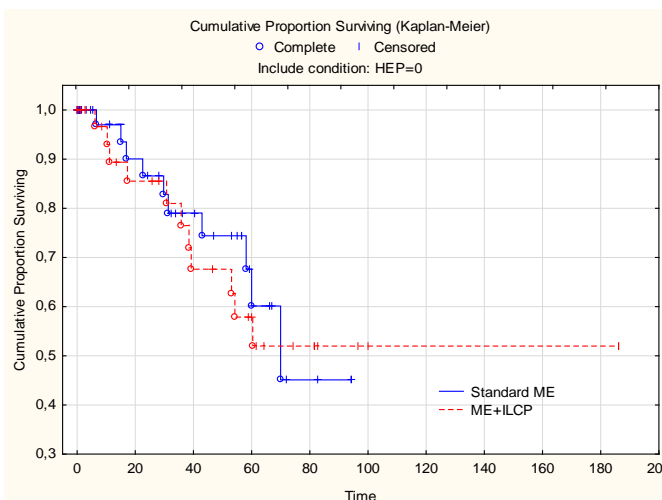


Рис. 3. Наблюдаемая выживаемость больных без печеночных метастазов колоректального рака в основной и контрольной группах. Gehan's Wilcoxon Test p = 0,53850 Include condition: HEP = 0

Fig. 3. OS of patients without colorectal cancer metastases to the liver in the main and control groups. Gehan-Wilcoxon test p = 0.53850 Include condition: HEP = 0

Survival Analysis. Для численных и категориальных переменных методом пошагового перебора определяли оптимальный порог разделения, ориентируясь на минимальный уровень статистической значимости. Поиск границ кластера завершали по достижении уровня статистической значимости $p \leq 0,05$ различий выживаемости включенных в кластер наблюдений обеих групп.

Результаты

Наблюдаемая (общая) выживаемость (ОВ) является центральной контрольной точкой оценки эффективности лечения. Для всего массива боль-

ных, включенных в исследование ($n = 133$), медиана ОВ составила 58,5 мес., пятилетняя выживаемость равнялась $48,2 \pm 6,4 \%$. Медиана ОВ в основной группе (метастазэктомии с ИХПЛ) равнялась 54,09 мес. и в контрольной — 60,59 мес.

Пятилетняя выживаемость в основной группе равнялась $40,9 \pm 8,6 \%$, в контрольной — $50,5 \pm 9,5 \%$.

Причиной худшей наблюдаемой выживаемости основной группы мы считаем влияние факторов неблагоприятного прогноза (легочные рецидивы, множественные и билатеральные метастазы), лежавших в основе отбора больных на химиоперфузию.

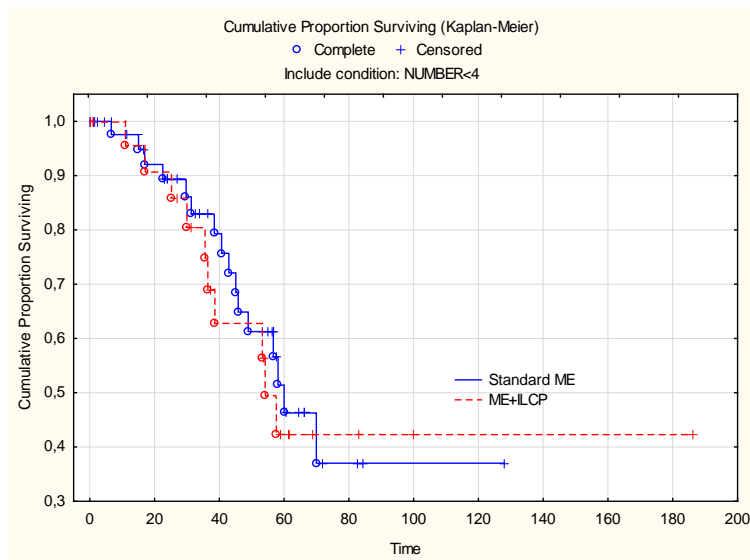


Рис. 4. Наблюдаемая выживаемость в основной и контрольной группах у больных с олигOMETASTATическим поражением легких. Log-Rank Test $p = 0,72236$ Include condition: NUMBER < 4

Fig. 4. OS in the main and control groups in patients with oligometastatic lung disease. Log-Rank Test $p = 0.72236$ Include condition: NUMBER < 4

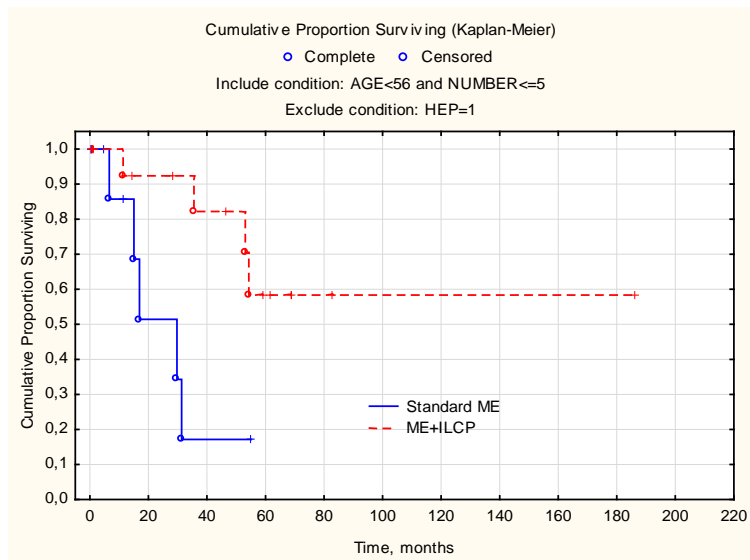


Рис. 5. Наблюдаемая выживаемость больных из основной (ME + ILCP, $n = 14$) и контрольной (Standard ME, $n = 9$) групп, входящих в кластер с критериями Include condition: AGE < 56 and NUMBER <= 5 Exclude condition: HEP = 1. Log-Rank Test $p = 0,03932$; Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,02973$; Cox's F-Test $p = 0,08566$

Fig. 5. OS of patients in the main (ME + ILCP, $n = 14$) and control (Standard ME, $n = 9$) groups included in the cluster with criteria Include condition: AGE < 56 and NUMBER <= 5 Exclude condition: HEP = 1. Log-rank test $p = 0.03932$; Gehan-Wilcoxon test $p = 0.02973$; Cox F test $p = 0.08566$

Переменные, ассоциированные с улучшением наблюдаемой выживаемости в результате ИХПЛ

Под улучшением ОВ мы подразумеваем превышение либо уравнивание выживаемости после метастазэктомии с ИХПЛ в сравнении со стандартными метастазэктомиями. Совпадение кривых выживаемости основной группы, имеющих негативные факторы прогноза, и контрольной группы без негативных факторов может указывать на эффективность дополнительной технологии, применяемой в основной группе.

Возраст (AGE). Превышение ОВ после метастазэктомии с ИХПЛ наблюдалось у более молодых пациентов. При варьировании возрастной границы максимальные различия кривых выживаемости отмечены в точке разделения 54 года. У больных моложе 54 лет ИХПЛ давала преимущество в выживаемости (рис. 2), тогда как у пациентов старше 54 лет наблюдалась статистически значимо худшая ОВ, по сравнению со стандартными метастазэктомиями ($p < 0,01$).

Излеченные печеночные метастазы (HEP). Синхронное или метасинхронное метастатическое поражение печени являлось значимым негативным фактором прогноза. После успешной хирургической резекции, лучевой, радиочастотной абляции или химиоэмболизации печень, вероятно, могла оставаться скрытым источником вторичного метастазирования, перечеркивающим эффект глубокой санации легочных очагов. У пациентов, не имевших печеночных метастазов, ИХПЛ выравнивала выживаемость основной группы по сравнению с контрольной (рис. 3), тогда как при наличии метастазов ОВ контрольной группы стабильно превалировала.

Количество легочных метастазов (NUMBER). С ростом числа удаленных очагов возрастает вероятность оставления в легком скрытых микрометастазов. Кривые наблюдаемой выживаемости совпадали при олигометастатическом поражении с количеством очагов менее 4 (рис. 4), при большем числе метастазов преимущество ОВ имела группа стандартных метастазэктомий.

Платиносодержащие схемы химиотерапии (OX). Из 59 больных основной группы 44 пациента (75 %) до метастазэктомии с ИХПЛ получили от 6 до 21 курса химиотерапии по схемам с оксалиплатином. Выживаемость больных, ранее не получавших платиносодержащие схемы, не имела межгрупповых различий, тогда как стандартные метастазэктомии демонстрировали статистически значимое преимущество у ранее получавших оксалиплатин. Таким образом, ИХПЛ цисплатином выравнивала ОВ основной группы с контрольной у пациентов, не леченных препаратами платины.

Категория pT первичной опухоли. Стандартные метастазэктомии сопровождались лучшей наблюдаемой выживаемостью у больных с категорией первичной опухоли pT2-3, однако ход кривых выживаемости у больных с pT4 совпадал.

Локальные рецидивы (LREG_REC). Среди больных без локо-регионарных рецидивов первичной опухоли преимущество выживаемости наблюдалось у перенесших стандартные метастазэктомии, тогда как в подгруппе с рецидивами различий не отмечено.

Срок появления легочных метастазов (DFI_0) от момента удаления первичной опухоли, являющийся важным прогностическим фактором ОВ, не влиял на эффект ИХПЛ при пошаговом варьировании точки разделения от 0 до 24 мес. При сроке появления метастазов менее 12 мес. кривые выживаемости совпадали, для метастазов, возникших через 12 мес. и более, преимущество имела контрольная группа.

Таргетная терапия (TARG) применялась у 63 % больных основной и 41 % пациента контрольной группы. У пациентов, не получавших таргетные препараты, кривые наблюдаемой выживаемости совпадали и значимо отличались у пролеченных с использованием таргетной терапии.

Билатеральность легочных метастазов (BILATER). При односторонних легочных метастазах кривые выживаемости основной и контрольной групп совпадали до 30 мес., в то время как при билатеральном поражении преимущество в выживаемости имели больные, перенесшие стандартные метастазэктомии.

Переменные, не ассоциированные с улучшением наблюдаемой выживаемости в результате ИХПЛ

Гендерная принадлежность (SEX). Стандартные метастазэктомии ассоциировались с лучшей наблюдаемой выживаемостью независимо от гендерной принадлежности больных.

Локализация первичной опухоли (COL/RECT) в ободочной, либо прямой кишке, не оказывала влияния на эффективность ИХПЛ.

Категории pN и M первичной опухоли, дифференцировка первичной опухоли (GRADE) не влияли на эффективность ИХПЛ.

Максимальный размер наибольшего легочного метастаза (SIZE) также не оказывал влияния на эффект ИХПЛ при пошаговом варьировании порога разделения от 5 до 30 мм.

Кластер эффективной ИХПЛ. Из общего массива данных ($n = 133$) удалось идентифицировать кластер из 23 наблюдений, в котором ИХПЛ обеспечивала статистически значимое превосходство выживаемости, в сравнении со

стандартными метастазэктомиями (рис. 5). Критериями включения в кластер являлись: возраст < 56 лет, число легочных метастазов — менее 6, отсутствие печеночных метастазов. Кластер состоял из 14 больных, перенесших метастазэктомию с ИХПЛ, и 9 контрольных наблюдений. Доля больных с положительным эффектом химиоперфузии составила 14/59 (23,7 ± 5,7 %) от числа перенесших ИХПЛ. Медиана выживаемости в кластере при стандартных метастазэктомиях равнялась 17 мес. в наблюдениях с ИХПЛ не была достигнута, нижний квартиль выживаемости (25th - percentile) составил 11,9 мес. и 46,2 мес. соответственно. Одногодичная выживаемость вошедших в кластер пациентов основной группы (ИХПЛ) равнялась 92 ± 7 % и контрольной — 69 ± 13 %.

Дополнительные характеристики кластера: рак прямой кишки имел место у 15, ободочной кишки — у 9 пациентов. Число мужчин равнялось 7, женщин — 16. Билатеральные метастазы отмечены в 12 наблюдениях. Медиана возраста пациентов равнялась 48 годам, медиана срока появления легочного поражения — 16,4 мес., медиана числа легочных метастазов — 2, средний максимальный размер наибольшего метастаза — 24,1 мм. Медиана ВУ = 113 сут., СЕА — 9,59 нг/мл.

В кластер вошли оба пациента, которым ИХПЛ проводилась препаратом мелфалан. Пять больных, включенных в кластер эффективной ИХПЛ, также входили в аналогичный кластер пациентов со статистически значимым повышением легочной безрецидивной выживаемости.

Обсуждение

Параметры наблюдаемой выживаемости, полученные в нашем исследовании, соответствуют мировым данным. Пятилетняя выживаемость составила 48,2 ± 6,4 %. Близкий показатель 45,3 % на материале 128 наблюдений приводят Inoue и соавт. (2004) [4]. Медиана выживаемости равнялась 58,5 мес. (95 % CI [48,9–69,5]). В публикации Zong и соавт. (2020), охватывающей более 2 тыс. наблюдений, медиана выживаемости равнялась 38 мес. [16]. В метаанализе Lee и соавт. (2017) (2 082 наблюдения) медиана составляла 42,8 мес. [8].

Сравнение выживаемости больных с вторичными, множественными и билатеральными легочными очагами после метастазэктомии с ИХПЛ и выживаемости при стандартных метастазэктомиях, выполненных остальным пациентам, показало, что химиоперфузия с цисплатином не позволяет компенсировать влияние перечисленных негативных прогностических факторов: разница медиан выживаемости со-

ставляла 6 мес. с преимуществом контрольной группы. Кроме перечисленных, также имелись следующие отличия основной группы (ИХПЛ) от контрольной (табл. 1): большая глубина инвазии первичной опухоли pT4 (43 % против 27 %, $p = 0,062$); более обширное лимфогенное метастазирование pN2 (15 % против 8 %, $p < 0,001$); меньшие сроки появления легочных метастазов (8,3 мес. против 15,8 мес., $p = 0,007$); большая частота легочных рецидивов (49 % против 27 %, $p = 0,012$); более частое метастатическое поражение головного мозга (14 % против 4 % ($p = 0,061$)); большая частота мутаций в гене NRAS (5/28 против 0/24, $p = 0,054$); недостоверно более частое поражение печени (42 % против 31 %, $p = 0,2$).

Анализируя найденные в исследовании границы кластера эффективной ИХПЛ, можно предполагать, что лучшая выживаемость пациентов молодого возраста обусловлена большей иммунной реактивностью организма, проявляющейся в частности лучшим ответом на ИХПЛ. Также весьма вероятно, что излеченные печеночные метастазы нивелируют положительный эффект химиоперфузии легких, поскольку остаточные печеночные микроочаги являются конкурентным источником вторичной диссеминации. Относительно критерия включения в кластер наблюдений с количеством легочных очагов менее 6: у большинства пациентов имел место олигометастатический вариант легочной диссеминации, при котором метастазэктомия с ИХПЛ обеспечивает достаточно глубокую санацию легкого. Можно предполагать, что при множественных легочных очагах повышена вероятность синхронного внелегочного метастазирования и формирования химиорезистентных клонов.

У 44 из 59 (75 %) пациентов основной группы метастазэктомии предшествовала химиотерапия по схемам, включающим оксалиплатин. Показания к метастазэктомии возникали при развитии легочных метастазов при исчерпании эффекта лечебной химиотерапии, что указывает на развитие химиорезистентности, в частности, к препаратам платины. У 57 из 59 больных основной группы химиоперфузия проводилась препаратом цисплатин. Следует отметить, что два пациента, получивших ИХПЛ мелфаланом, продемонстрировали положительный эффект химиоперфузии и вошли в кластер эффективной ИХПЛ.

Выводы

1. Медиана наблюдаемой выживаемости больных колоректальным раком, перенесших метастазэктомию по поводу легочных метастазов, равняется 58,5 мес. Пятилетняя выживаемость составляет 48,2 ± 6,4 %.

2. В сплошной выборке ($n = 133$) при целенаправленном отборе на метастазэктомии с ИХПЛ больных с неблагоприятными факторами прогноза и проведением стандартных метастазэктомий остальным, медиана наблюдаемой выживаемости в группе ИХПЛ равнялась 54,1 мес. и в группе стандартных метастазэктомий — 60,6 мес.

3. Использование цисплатина для ИХПЛ у пациентов, длительно получавших платиносодержащую полихимиотерапию, не обеспечивает достаточную санацию легкого.

4. ИХПЛ цисплатином при легочной метастазэктомии статистически значимо повышает наблюдаемую выживаемость у больных колоректальным раком моложе 56 лет без печеночных метастазов при количестве легочных очагов менее 6. В нашем исследовании таких наблюдений было 14 из 59 ($23,7 \pm 5,7 \%$).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 75 от 26.01.2007. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No. 75 dated 26.01.2007. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Левченко Е.В. — идея исследования, непосредственное исполнение метастазэктомий с химиоперфузиями, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи; Клочков М.В. — сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, подготовка иллюстраций; Михнин А.Е. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Сенчик К.Ю. — аппаратное обеспечение и техническое исполнение химиоперфузий;

Мамонтов О.Ю., Ергнян С.М., Юрин Р.И. — участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных, прослеживание больных;

Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В. — участие в метастазэктомиях с химиоперфузия-

ми, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных;

Шабинская В.И. — написание черновика рукописи, участие в метастазэктомиях с химиоперфузиями, выполнение стандартных метастазэктомий, ведение больных;

Змитриченко Ю.Г. — прослеживание больных.

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

Authors' contributions

Levchenko E.V. — conceived the idea of the study, directly executed metastasectomies with chemoperfusion, critically revised the manuscript, and gave final approval of the article; Klochkov M.V. — collected and initially processed the material, conducted statistical analysis and data interpretation, drafted the manuscript, and prepared illustrations;

Mikhnin A.E. — collected, analyzed, and interpreted data, drafted the manuscript, and gave final approval of the article; Senchik K.Yu. — was responsible for the hardware and technical execution of chemoperfusion;

Mamontov O.Yu., Yergnyan S.M., Yurin R.I. — participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, managed patients, and tracked patient progress;

Lopushanskaya O.O., Levchenko N.E., Slugin E.N., Khandogin N.V. — participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, and managed patients;

Shabinskaya V.I. — drafted the manuscript, participated in metastasectomies with chemoperfusion, performed standard metastasectomies, and managed patients;

Zmitrichenko Y.G. — managed patients.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Handy J.R., Bremner R.M., Crocenzi T.S., et al. Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107(2): 631-49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.028>.
2. Li J., Yuan Y., Yang F., et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
3. Yokoyama S., Mitsuoka M., Kinugasa T., et al. Survival after initial lung metastasectomy for metastatic colorectal cancer in the modern chemotherapeutic era. *BMC Surg.* 2017; 17(1): 54.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0252-8>.
4. Inoue M., Ohta M., Iuchi K., et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(1): 238-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.017>.
5. Okumura T., Boku N., Hishida T., et al. Surgical outcome and prognostic stratification for pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(3): 979-987.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.021>.
6. Treasure T., Farewell V., Macbeth F., et al. Pulmonary metastasectomy versus continued active monitoring in colorectal cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials.* 2019; 20(1): 718.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3837-y>.

7. Milosevic M., Edwards J., Tsang D., et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis.* 2020; 22: 1314-24.
8. Lee K.Y., Lau J., Siew B.E., et al. Does pulmonary metastasectomy of colorectal metastases translate to better survival? A systematic review. *Ann Acad Med Singap.* 2021; 50(10): 773-781.-DOI: <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2021255>.
9. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю., et al. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (2): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu., et al. Prognostic factors in the treatment of lung metastases from colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(2): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>. (In Rus)].
10. Carvajal C., Facundo H., Puerto P., et al. Lung metastasectomy from colorectal cancer, 10-year experience in a South American Cancer Center. *Frontiers in Surgery.* 2022; 9(913678).-DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.913678>.
11. Gössling G.C.L., Chedid M.F., Pereira F.S., et al. Outcomes and prognostic factors of patients with metastatic colorectal cancer who underwent pulmonary metastasectomy with curative intent: a Brazilian experience. *Oncologist.* 2021; 26(9): e1581-8.-DOI: <https://doi.org/10.1002/onco.13802>.
12. Tsitsias T., Toufektzian L. Routledge T., Pilling J. Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 23(6): 962-969.-DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw273>.
13. Osoegawa A., Kometani T., Fukuyama S., et al. Prognostic factors for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 22(1): 6-11.-DOI: <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.14-00345>.
14. Shimizu K., Ohtaki Y., Okumura T., et al. Outcomes and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer with previously resected hepatic metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157(5): 2049-57.e1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.12.075>.
15. Левченко Е.В., Михнин А.Е., Аристидов Н.Ю., et al. Изолированная химиоперфузия легких: 15-летний опыт лечения легочных метастазов. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 260-261. [Levchenko E.V., Mikhnin A.E., Aristidov N.Y., et al. Isolated lung chemoperfusion: 15-year experience of treatment of pulmonary metastases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 260-261. (In Rus)].
16. Zong Z., Zhou T.C., Tang F.X., et al. Impact of site-specific metastases on surgical value and survival among metastatic colorectal cancer patients. *Am Surg.* 2020; 86: 220-7.

Поступила в редакцию / Received / 29.12.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 17.02.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>.
 Михаил Владимирович Клочков / Mikhail V. Klochkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9968-299X>.
 Александр Евгеньевич Михнин / Aleksandr E Mikhnin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>.
 Константин Юрьевич Сенчик / Konstantin Yu. Senchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-2085>.
 Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>.
 Степан Мкртычевич Ергнян / Stepan M. Ergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>.
 Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>.
 Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>.
 Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>.
 Евгений Николаевич Слугин / Evgeny N. Slugin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3333>.
 Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>.
 Виктория Игоревна Шабинская / Viktoriia I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>.
 Юлия Геннадьевна Змитриченко / Yulya G. Zmitrichenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>.





© С.С. Елхова¹, Л.В. Филатова¹, И.С. Зюзгин¹, С.А. Волчёнков¹,
 И.В. Ишматова¹, А.А. Зверькова¹, Ю.А. Никулина¹, Л.А. Крамынин¹, Е.В. Добровольская¹,
 Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

Сравнение эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток цитарабином в средних дозах с циклофосфамидом и плериксафором у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana S. Elkhova¹, Larisa V. Filatova¹, Ilya S. Zyuzgin¹, Stanislav A. Volchyonkov¹,
 Irina V. Ishmatova¹, Anna A. Zverkova¹, Yuliya A. Nikulina¹, Leonid A. Kramynin¹,
 Evgeniya V. Dobrovolskaya¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}

Comparison of Stem Cell Mobilization Efficacy with Intermediate Dose Cytarabine Versus Cyclophosphamide or Plerixafor in Poor Mobilizers

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Недостаточный сбор стволовых кроветворных клеток крови является важной проблемой при планировании аутологичной трансплантации костного мозга. Для пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации оптимального режима ее проведения до сих пор не существует. По результатам последних исследований мобилизация цитарабином в средних дозах демонстрирует свою высокую эффективность.

Цель. Сравнить эффективность мобилизации цитарабином в средних дозах в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) с существующими режимами мобилизации: циклофосфамидом + Г-КСФ и комбинации плериксафора + Г-КСФ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты мобилизации 85 пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации, 28 из которых получили цитарабин + Г-КСФ, 28 — циклофосфамид + Г-КСФ и 29 — плериксафор + Г-КСФ.

Результаты. Медиана количества собранных CD34⁺ клеток составила 10,2 млн CD34⁺ клеток/кг в группе цитарабина, 7,2 млн/кг — в CD34⁺ клеток/кг группе циклофосфамида и 2,5 млн CD34⁺ клеток/кг в группе плериксафора ($p < 0,0001$). Медиана количества циркулирующих в периферической крови CD34⁺ клеток составила 153/мл в группе цитарабина, 129 клеток/мл в группе циклофосфамида и 33 клеток/мл в группе плериксафора ($p = 0,005$).

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность цитарабина в средних дозах как мобилизационного курса. Этот метод может стать режимом выбора для пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга; цитарабин; плериксафор; мобилизация стволовых клеток крови; группа риска неудовлетворительной мобилизации

Introduction. Insufficient stem cell mobilization is a challenge in planning autologous bone marrow transplantation. There is still no optimal approach for poor mobilizers. Recent studies demonstrate high efficacy of intermediate dose cytarabine as stem cell mobilization regimen.

Aim. To compare the efficacy of mobilization with an intermediate dose of cytarabine + G-CSF with the existing mobilization regimens: cyclophosphamide + G-CSF and the combination of plerixafor + G-CSF.

Materials and Methods. We retrospectively analyzed the mobilization results of 85 patients classified as predicted poor mobilizers. Of these patients, 28 were mobilized with cytarabine + G-CSF, 28 with cyclophosphamide + G-CSF and 29 with plerixafor + G-CSF.

Results. The median number of collected CD34⁺ cells was 10,2 × 10⁶/kg in cytarabine group, 7,2 × 10⁶/kg in cyclophosphamide group and 2,5 × 10⁶/kg in plerixafor group ($p < 0,0001$). The maximum number of circulating CD34⁺ cells was 153/ml in cytarabine group, 129/ml in cyclophosphamide group and 33/ml in plerixafor group ($p = 0,005$).

Conclusion. These results demonstrate high efficacy of intermediate dose cytarabine as stem cell mobilization regimen. This approach may be the treatment of choice in stem cell mobilization for predicted poor mobilizers.

Keywords: stem cell transplantation; cytarabine; plerixafor; stem cell mobilization; poor mobilizers

Для цитирования: Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Волчѐнков С.А., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Никулина Ю.А., Крамынин Л.А., Добровольская Е.В., Семиглазова Т.Ю. Сравнение эффективности мобилизации стволовых клеточных клеток цитарабином с циклофосфамидом и плериксафором у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 727-732.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-727-732

For Citation: Svetlana S. Elkhova, Larisa V. Filatova, Ilya S. Zyuzgin, Stanislav A. Volchyonkov, Irina V. Ishmatova, Anna A. Zverkova, Yuliya A. Nikulina, Leonid A. Kramynin, Evgeniya V. Dobrovolskaya, Tatiana Yu. Semiglazova. Comparison of stem cell mobilization efficacy with intermediate dose cytarabine versus cyclophosphamide or plerixafor in poor mobilizers. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 727-732. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-727-732

✉ Контакты: Филатова Лариса Валентиновна, larisa_filatova@list.ru

Аутологичная трансплантация костного мозга является стандартом лечения для пациентов с множественной миеломой (ММ), рецидивом лимфомы Ходжкина (ЛХ), неходжкинских лимфом (НХЛ). Гемопозитические стволовые клетки, мобилизованные в периферическую кровь, позволяют добиться более быстрого приживления и восстановления кроветворения в сравнении со стволовой клеткой крови, полученной методом миелоэкспузии. В настоящее время мобилизация гемопозитических стволовых клеток в периферическую кровь является основным способом их получения [1]. Минимальным количеством CD34⁺ клеток, необходимым для восстановления кроветворения считается 2 × 10⁶/ кг для одной трансплантации. Реинфузия оптимального количества CD34⁺ клеток (≥ 5 млн/кг) была ассоциирована с увеличением общей выживаемости, меньшей частотой трансфузий гемокомпонентов и использования антибиотиков [1, 2].

У 5–30 % пациентов не удается собрать необходимое количество CD34⁺ клеток. К факторам риска неудовлетворительной мобилизации относятся возраст, множество линий предшествующей химиотерапии, неудовлетворительная попытка мобилизации в анамнезе, вовлечение костного мозга, низкое количество CD34⁺ клеток

в периферической крови во время мобилизации и др. [1]. В 2012 г. итальянская группа Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) систематизировала критерии неудовлетворительной мобилизации [3].

Эффективность мобилизации также повышается при использовании ингибитора CXCR4 рецептора плериксафор в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Однако его рутинное применение ограничено стоимостью, поэтому поиск эффективного и безопасного режима мобилизации еще остается нерешенной задачей.

Применение цитарабина в средних дозах с Г-КСФ в качестве мобилизационного режима у пациентов с ММ продемонстрировало более высокую эффективность в сравнении с мобилизацией Г-КСФ и циклофосфамидом с Г-КСФ [4, 5]. Мобилизация цитарабином с Г-КСФ также доказала свою эффективность у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации [6–8]. Таким образом, целью данного исследования является сравнение эффективности трех режимов мобилизации: цитарабином в средних дозах + Г-КСФ, циклофосфамидом + Г-КСФ и плериксафором + Г-КСФ у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации.

Таблица 1. Пациенты

Table 1. Patients

	Средние дозы цитарабина + Г-КСФ	Циклофосфамид + Г-КСФ	Плериксафор + Г-КСФ
Общее количество	28 (33 %)	28 (33 %)	29 (34 %)
Медиана возраста, год	54 (22–65)	53 (25–65)	42(26–66)
Возраст ≥ 65 лет	1 (4 %)	1 (4 %)	3 (10 %)
Пол: мужской/женский	15/13 (54 %/46 %)	9/19 (32 %/68 %)	15/14 (52 %/48 %)
Диагноз:			
Неходжкинская лимфома	16 (57 %)	6 (21 %)	19 (65 %)
Лимфома Ходжкина	5 (18 %)	1 (4 %)	8 (28 %)
Множественная миелома	7 (25 %)	21 (75 %)	2 (7 %)
Анамнез:			
Неудовлетворительная мобилизация в анамнезе	23 (82 %)	17 (61 %)	26 (90 %)
Полный курс лечения с использованием флударабина, мелфалана, леналидомида	0	8 (29%)	0
Больше двух линий химиотерапии в анамнезе	18 (64 %)	8 (29 %)	20 (71 %)
Рефрактерное течение	6 (21 %)	3 (11 %)	6 (21 %)

Материалы и методы

Пациенты. В данное когортное исследование были включены 85 пациентов с диагнозами ЛХ, НХЛ и ММ, которые прошли процедуру мобилизации и сбора стволовых кроветворных клеток из периферической крови в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с апреля 2019 по август 2022 гг.

У 28 (33 %) пациентов в качестве режима мобилизации использовался цитарабин в средних дозах в сочетании с Г-КСФ, у 28 (33 %) пациентов — циклофосфамид в сочетании с Г-КСФ, у 29 (34 %) пациентов — плериксафор + Г-КСФ. Медиана возраста составила 52 года (размах, 22–66). Из 85 включенных пациентов 41 (48 %) с диагнозом НХЛ, 14 (12 %) — с ЛХ, 30 (35 %) — с ММ. Среди 30 пациентов с ММ 21 (70 %) были мобилизованы циклофосфамидом в сочетании с Г-КСФ.

Все пациенты соответствовали понятию пациентов «с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизационной способностью», предложенному GITMO в 2012 г. [3]. Выбор режима мобилизации определялся лечащим врачом. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Режимы мобилизации. Цитарабин в дозе 400 мг/м² вводился в виде внутривенной инфузии два раза в сутки в день 1 и день 2 (суммарная суточная доза 1,6 мг/м²), Г-КСФ подкожно в дозе 10 мкг/кг с дня 5 и до завершения сбора стволовых кроветворных клеток. Циклофосфамид в дозе 2–4 г/м² вводился в день 1, Г-КСФ — в дозе 5 мкг/кг с дня 5 и до завершения сбора периферических стволовых кроветворных клеток. Плериксафор в дозе 0,24 мг/кг назначался в день 5 мобилизации Г-КСФ (филграстим) 10 мг/кг.

Подсчет CD34⁺ клеток в периферической крови в случае химиомобилизации начинался при восстановлении количества нейтрофилов > 1 × 10⁹/л у пациентов с развившейся нейтропенией 3–4 степени или в первый день роста количества нейтрофилов у пациентов без нейтропении или с нейтропенией 1–2 степени.

В случае мобилизации на стабильном кроветворении подсчет CD34⁺ клеток начинался в день 4 мобилизации Г-КСФ.

Аферез инициировался при достижении ≥ 20 CD34⁺ клеток/мл в периферической крови при химиомобилизации или ≥ 2 CD34⁺ клеток/мл в день назначения плериксафора. Процедура выполнялась на аппарате Spectra Optia Apheresis System (Terumo BCT, Lakewood, Colorado, USA).

Количество CD34⁺ клеток в периферической крови и лейкоконцентрате определялось методом проточной цитофлуометрии.

Целевым значением сбора, достаточным для аутологичной трансплантации, являлось ≥ 2 млн/кг CD34⁺ клеток для пациентов с ЛХ и НХЛ и ≥ 4 млн/кг для пациентов с ММ, для которых планировалась тандемная трансплантация.

Статистический анализ. Данные выборки оценивались на нормальность распределения методом Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественные переменные оценивались методом дисперсионного анализа. При ненормальном распределении — критерием Крускала-Уоллиса для более 2-х независимых групп. Качественные переменные оценивались методом Хи-квадрат. При p ≤ 0,05 выявленные различия считались статистически значимыми. Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS 23 версии.

Результаты

Медиана количества циркулирующих в периферической крови CD34⁺ клеток составила 153 в мл (межквартильный интервал = 106–334) в группе цитарабина, 129 клеток/мл (74–335) — в группе циклофосфамида и 33 клеток/мл (28–39) — в группе плериксафора (p = 0,005). Медиана 1-го дня афереза составила 14 дней, 13 дней и 5 дней в группе цитарабина, циклофосфамида и плериксафора.

Количество собранных CD34⁺ клеток оказалось больше в группе мобилизации цитарабином, в сравнении с группами циклофосфамида и

Таблица 2. Эффективность мобилизации
Table 2. Mobilization efficacy

	Цитарабин + Г-КСФ	Циклофосфамид + Г-КСФ	Плериксафор + Г-КСФ	p
Количество CD34 ⁺ клеток в периферической крови в день сбора, /мл, медиана (межквартильный интервал)	153 (106–334)	129 (74–335)	33 (28–39)	0,005
Количество CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате, × 106/кг, медиана (межквартильный интервал)	10,2 (5,2–16,9)	7,2 (4,4–9,9)	2,5 (1,4–4,0)	< 0,0001
День первого афереза, медиана (размах)	14 (11–22)	13 (10–22)	5 (5–8)	< 0,0001
Количество аферезов, среднее (диапазон)	1,04 (1–2)	1,6 (1–3)	1,2 (1–2)	< 0,0001

плериксафора (10,2; 7,2 и 2,5 млн CD34⁺ клеток/кг, $p < 0,0001$). Целевого количества CD34⁺ клеток удалось достичь в 96 % случаев в группе цитарабина, в 93 % случаев — в группе циклофосамида и в 62 % случаев — в группе плериксафора. Частота сбора оптимального количества CD34⁺ клеток также оказалась выше в группе цитарабина (79 % против 64 % — в группе циклофосамида и 17 % — в группе плериксафора, $p < 0,0001$) (табл. 2).

Обсуждение

Невозможность сбора собственных стволовых клеток до сих пор остается одним из лимитирующих факторов проведения аутологичной трансплантации. Появление новых эффективных препаратов второй линии приводит к еще более активному поиску решения этой проблемы.

У некоторых пациентов недостаточный сбор CD34⁺ клеток достигает 30 % [1]. В 2012 г. A. Olivieri и соавт. на основании мнения экспертов предложили понятия «пациентов с неудовлетворительной мобилизационной способностью» и «пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизационной способностью» [3]. В 2018 г. авторы пересмотрели валидность критериев на 1 318 случаях мобилизации и предложили использовать новую шкалу, определяющую «пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизационной способностью» [9].

Мобилизация комбинацией плериксафора с Г-КСФ неоднократно доказывала свою высокую эффективность [10–13]. Эффективность добавления плериксафора также доказана, в т. ч. и для пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации [14–16].

Химиомобилизация может также стать одним из путей решения проблемы недостаточного сбора CD34⁺ клеток. Мобилизация стволовых кроветворных клеток во время проведения химиотерапии показывает более высокую эффективность, в сравнении с мобилизацией на стабильном кроветворении. A. Sung и соавт. (2013) доказали, что химиомобилизация позволяет собрать в 2 раза больше CD34⁺ клеток, в сравнении с мобилизацией Г-КСФ у пациентов с лимфомами, и в 1,2 раза у пациентов с ММ [17]. A. Sarici и соавт. (2021) сравнили эффективность мобилизации 3-х режимов: химиотерапия второй линии + Г-КСФ, циклофосамид + Г-КСФ и только Г-КСФ у пациентов с лимфомами. По результатам этого исследования медиана сбора оказалась статистически значимо выше в группах химиомобилизации [18]. L. Wang и соавт. (2021) в мета-анализе также подтверждают более высокую эффективность мобилизации ци-

клофосамидом + Г-КСФ, в сравнении с мобилизацией на стабильном кроветворении на данных 2 770 пациентов с ММ [19].

Применение цитарабина в качестве мобилизационного курса активно изучается. Уже доказана его эффективность у пациентов с ММ. T. Jelinek и соавт. (2019) и A. Bogucka-Fedorczuk и соавт. (2020) продемонстрировали более высокую эффективность мобилизации цитарабином, в сравнении с мобилизацией циклофосамидом [4, 5]. По результатам рандомизированного клинического исследования у пациентов с ММ частота целевого значения сбора 5 млн CD34⁺ клеток/кг оказалась выше в группе цитарабина: 98 %, в сравнении с 70 % в группе Г-КСФ [20]. В мета-анализе C. Luo и соавт. (2022) у пациентов с ММ результаты мобилизации цитарабином и комбинацией плериксафора с Г-КСФ оказались выше, чем результаты мобилизации циклофосамидом и только Г-КСФ [21]. Проведение химиомобилизационного курса цитарабином также демонстрирует свою эффективность у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации, достигая целевых значений сбора CD34⁺ клеток в более 90 % случаев [6–8, 22].

Результаты проведенного исследования подтверждают эти данные. Мобилизация цитарабином у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации оказалась эффективнее, в сравнении с мобилизацией циклофосамидом и комбинации плериксафора + Г-КСФ. Таким образом, этот режим мобилизации может быть использован в случае отсутствия доступа к плериксафору, а также при проведении ремобилизации стволовых кроветворных клеток.

Мобилизация цитарабином продемонстрировала более высокие значения медианы сбора CD34⁺ клеток. Этот метод может стать оптимальным для пациентов с ММ, которым показана тандемная трансплантация, позволяя собрать необходимое количество CD34⁺ клеток для двух трансплантаций за один сеанс афереза.

Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер. Количество пациентов в группах было сопоставимым, однако диагнозы не были сбалансированы в сравниваемых группах. Так, у большинства пациентов с ММ (70 %) для мобилизации использовался циклофосамид. Это обусловлено тем, что циклофосамид является стандартным режимом мобилизации при ММ. Более частое использование цитарабина, чем плериксафора, у пациентов с ММ может быть связано с необходимостью тандемной трансплантации. Учитывая, что химиомобилизация позволяет собрать большее количество стволовых клеток, в сравнении с мобилизацией на стабильном кроветворении, режимом выбора становился цитарабин.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают высокую эффективность мобилизации цитарабином в средних дозах у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации. Этот режим может стать возможным решением проблемы неудовлетворительной мобилизации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mohty M., Hübel K., Kröger N., et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 865-872.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.39>.
- Giralt S., Costa L., Schriber J., et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 295-308.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.013>.
- Olivieri A., Marchetti M., Lemoli R., et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 342-351.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.82>.
- Jelinek T., Adamusova L., Popkova T., et al. Cytarabine+G-CSF is more effective than cyclophosphamide+G-CSF as a stem cell mobilization regimen in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(7): 1107-1114.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0396-x>.
- Bogucka-Fedorczuk A., Czyn A., Kalicińska E., et al. Higher efficacy of intermediate dose cytarabine + G-CSF compared to cyclophosphamide + G-CSF in hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2020; 35(4): 246-254.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jca.21784>.
- Callera A., Rosa E., Callera F. Intermediate-dose cytarabine plus G-CSF as mobilization regimen for newly diagnosed multiple myeloma and heavily pre-treated patients with hematological and non-hematological malignancies. *Transfus Apher Sci.* 2019; 58(3): 318-322.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.03.018>.
- Giebel S., Krusel T., Czerw T., et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(7): 915-921.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.269>.
- Calderón-Cabrera C., Carmona González M., Martín J. Intermediate doses of cytarabine plus granulocyte-colony-stimulating factor as an effective and safe regimen for hematopoietic stem cell collection in lymphoma patients with prior mobilization failure. *Transfusion.* 2015; 55(4): 875-879.-DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.12906>.
- Olivieri J., Attolico I., Nuccorini R., et al. Predicting failure of hematopoietic stem cell mobilization before it starts: the predicted poor mobilizer (pPM) score. *Bone Marrow Transplantation.* 2018; 53(4): 461-473.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0051-y>.
- Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., et al. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плериксафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой. *Современная онкология.* 2015; 17(2): 54-56.-EDN: UHWCKX. [Motalkina M.S., Kulyova S.A., Alexeev S.M., et al. The illustration of the successful mobilization of hematopoietic stem cells using plerixafor and pegfilgrastim in the patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Modern Oncology.* 2015; 17(2): 54-56.-EDN: UHWCKX. (In Rus)].
- Кучер М.А., Моталкина М.С., Климова О.У., et al. Плериксафор у пациентов со сниженной мобилизационной способностью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016; 9(2): 155-161.- DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-161>.-EDN: WEAVED. [Kucher M.A., Motalkina M.S., Klimova O.U., et al. Plerixafor in patients with decreased mobilizing ability of autologous hematopoietic stem cells. *Clinical Oncohematology.* 2016; 9(2): 155-161.-DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-161>.-EDN: WEAVED. (in Rus)].
- Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., et al. Современные способы улучшения мобилизации стволовых кроветворных клеток: обзор литературы. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* 2015; 16: 916-933.-EDN: ZEUDN. [Motalkina M.S., Kulyova S.A., Alexeev S.M., et al. New ways to improve the mobilization of hematopoietic stem cells: literature review. *Medline.ru. Rossijskij Biomeditsinskij Zhurnal.* 2015; 16: 916-933. (in Rus)].

13. DiPersio J.F., Stadtmauer E.A., Nademanee A., et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009; 113(23): 5720-5726.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174946>.
 14. Stiff P., Micallef I., McCarthy P., et al. Treatment with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(2): 249-256.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.11.028>.
 15. Hübel K., Ostermann H., Glaß B., et al. Plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma patients: a German analysis of time, effort and costs. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(1): 123-129.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0228-z>.
 16. Mohty M., Azar N., Chabannon C., et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(3): 246-254.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0033-0>.
 17. Sung A.D., Grima D.T., Bernard L.M., et al. (2013). Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplantation*. 2013; 48(11): 1444-1449.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.80>.
 18. Sarici A., Erkurt M.A., Kuku I., et al. Selection of the mobilization regimen in lymphoma patients: A retrospective cohort study. *Transfus Apher Sci*. 2021; 60(5): 103251.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103251>.
 19. Wang L., Xiang H., Yan Y., et al. Comparison of the efficiency, safety, and survival outcomes in two stem cell mobilization regimens with cyclophosphamide plus G-CSF or G-CSF alone in multiple myeloma: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021; 100: 563-573.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04376-w>.
 20. Czerw T., Sadus-Wojciechowska M., Michalak K., et al. Increased efficacy of stem cell chemomobilization with intermediate-dose cytarabine plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone in patients with multiple myeloma: results of a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(2): 248-255.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.023>.
 21. Luo C., Wu G., Huang X., et al. Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13: 123.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02802-6>.
 22. Kruzel T., Sadus-Wojciechowska M., Najda J., et al. Very high efficacy of intermediate-dose cytarabine in combination with G-CSF as a second-line mobilization of hematopoietic stem cells. *Int J Hematol*. 2012; 96(2): 287-289.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1135-5>.
- Поступила в редакцию / Received / 20.01.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.02.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Сергеевна Елхова / Svetlana S. Elkhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>.
 Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.
 Илья Сергеевич Зюзгин / Ilya S. Zyuzgin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>.
 Станислав Андреевич Волчёнков / Stanislav A. Volchyonkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>.
 Ирина Валерьевна Ишматова / Irina V. Ishmatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>.
 Анна Андреевна Зверькова / Anna A. Zverkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>.
 Юлия Александровна Никулина / Yuliya A. Nikulina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5458-6865>.
 Леонид Александрович Крамынин / Leonid A. Kramynin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.
 Евгения Викторовна Добровольская / Evgeniya V. Dobrovolskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4775-2184>.
 Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.





© Е.В. Пестерева^{1,2,3}, Е.А. Русакова^{2,3}, В.А. Чулкова¹, С.А. Кулева^{1,3}

Роль врача и родителя в формировании отношения к болезни у подростка в ситуации онкологического заболевания

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena V. Pestereva^{1,2,3}, Ekaterina A. Rusakova^{2,3}, Valentina A. Chulkova¹, Svetlana A. Kuleva^{1,3}

The Role of the Doctor and Parents in Shaping the Attitudes of an Adolescent with Cancer towards the Disease

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

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

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Онкологическое заболевание изменяет социальную ситуацию развития подростка. Перед ним стоит психологическая задача адаптироваться к изменившейся жизненной ситуации, справиться с психологическими последствиями, вызванными болезнью. На психологическую адаптацию подростка к болезни огромное влияние оказывают лечащий врач и родители: именно они информируют и эмоционально поддерживают его в процессе лечения.

Цель. Обозначение роли лечащего врача и родителей в формировании отношения к болезни у подростка в ситуации онкологического заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 подростков от 13 до 17 лет в процессе лечения болезни (лейкоз, саркома, лимфома, опухоль головного мозга); использовались клинико-психологический (клиническая беседа и наблюдение) и экспериментально-психологический (методика «Тип отношения к болезни») методы исследования.

Результаты. У 60 % подростков выявлены дезадаптивные типы отношения к болезни; 65 % подростков предпочитали получать информацию о болезни от врача, 85 % подростков хотели знать мнение врача по поводу лечения и 50 % подростков отмечали, что взаимоотношения с врачом являлись ресурсом в преодолении тягот лечения; 65 % подростков отмечали необходимость эмоциональной поддержки близкого, для 50 % подростков отношения с родителями являлись одним из мотивов выздоровления.

Выводы. Подростки предпочитают получать информацию о болезни и лечении от врача, они стремятся к наиболее адекватной когнитивной оценке болезни и лечения; родительская поддержка влияет на эмоциональную сторону отношения к болезни и лечению.

Ключевые слова: подросток; онкологическое заболевание; отношение подростка к болезни; отношение подростка к лечению; взаимоотношения подростка с врачом; взаимоотношения больного подростка с родителями

Для цитирования: Пестерева Е.В., Русакова Е.А., Чулкова В.А., Кулёва С.А. Роль врача и родителя в формиро-

Introduction. Cancer changes social aspects of adolescent development. Adolescents are faced with the psychological challenge of adjusting to a changed life situation, coping with the psychological consequences of the disease. The psychological adaptation of the adolescent to the disease is greatly influenced by the attending doctor and parents: they are the ones who inform and emotionally support the adolescent during the treatment.

Aim. To outline the role of the treating doctor and parents in shaping attitudes to illness in adolescents with cancer.

Materials and Methods. The study involved 20 adolescents aged between 13 and 17 years in the course of disease treatment (leukemia, sarcoma, lymphoma, brain tumor); clinical-psychological (clinical interview and observation) and experimental-psychological («Type of attitude to the disease») methods were used.

Results. 60 % of adolescents showed maladaptive attitudes towards the disease; 65 % preferred to receive information about the disease from the doctor, 85 % wanted to know the doctor's opinion about treatment and 50 % noted that the relationship with the doctor was a resource in overcoming the hardships of treatment; 65 % noted the need for emotional support from a loved one, for 50 % of adolescents the relationship with parents was one of the motives for recovery.

Conclusion. Adolescents prefer to receive information about the disease and treatment from a doctor; they strive for the most appropriate cognitive evaluation of the disease and treatment; parental support influences the emotional side of the attitude towards the disease and treatment.

Keywords: adolescent; oncological disease; adolescent's attitude to the disease; adolescent's attitude to treatment; relationship between adolescent and doctor; relationship between sick adolescents and their parents

For Citation: Elena V. Pestereva, Ekaterina A. Rusakova, Valentina A. Chulkova, Svetlana A. Kuleva. The role of

вании отношения к болезни у подростка в ситуации онкологического заболевания. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 733-740.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-733-740

the doctor and parents in shaping the attitudes of an adolescent with cancer towards the disease. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 733-740. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-733-740

✉ Контакты: Пестерева Елена Викторовна, vi-lena1@mail.ru

Введение

Подростковый возраст характеризуется развитием самосознания, которое формируется в контексте социальных отношений, когда ребенок активно ищет себя, стремится доказать свою взрослость, демонстративно сепарируясь от родителей и обретая поддержку среди сверстников [1]. Онкологическое заболевание изменяет социальную ситуацию развития подростка, лишая его возможности жить в привычном для него ритме (посещать учебное заведение, выполнять физические нагрузки, поддерживать налаженные дружеские связи, принимать участие в развлекательных мероприятиях и т. п.), вносит существенные коррективы в формирование собственного образа «Я», снижая удовлетворенность собой и изменяя самооценку [2].

Подросток в ситуации онкологического заболевания и его лечения испытывает множество негативных чувств: страх перед медицинской аппаратурой и болезненными медицинскими манипуляциями; стыд и вину за свое состояние; раздражение от медицинских ограничений, от контроля и постоянного беспокойства родителей; страх быть не таким, как все, и быть отвергнутым сверстниками. Сильные переживания, возникающие у ребенка в связи с болезнью, не позволяют ему разобраться в себе и снижают его способность адаптироваться к изменившейся жизненной ситуации, обуславливают риск его психической травматизации [3].

На психологическую адаптацию подростка к заболеванию огромное влияние оказывают лечащий врач и родители. Лечащий врач для любого человека в ситуации заболевания является значимой фигурой, что верно и для подростка. Врач, учитывая эмоциональное состояние больного ребенка и его родителя, понимая особенности их жизненной ситуации, эмоционально поддерживает своего юного пациента через контакт с ним, который осуществляется в процессе беседы, осмотра, врачебных манипуляций [4].

Большинство родителей стремятся психологически поддержать своего ребенка в ситуации заболевания. Если для детей младшего возраста социальные потери в связи с заболеванием и физические страдания могут компенсироваться близостью и вниманием родителей, то для подростков характерны эмансипация и отделение от родителей: постоянное нахождение члена семьи рядом, сопровождающееся контролем, может в

некоторых случаях усугублять состояние подростков. Тенденция повышения родительского контроля в ситуации заболевания ребенка понятна, но она противоречит психологическим задачам подросткового возраста. Кроме того, родительский контроль, лишаящий больного ребенка доступной ему самостоятельности, не свидетельствует об эмоциональной откликаемости родителя, его эмпатии и отзывчивости на нужды и потребности подростка [2].

Следует отметить, что в ситуации болезни ребенка, связанной с витальной угрозой, родительский контроль имеет тенденцию проявляться в стремлении родителя контролировать и отвечать за то, как протекает болезнь ребенка. Вместе с тем в ситуации онкологического заболевания ребенка родителю необходимо принять, что его контроль и ответственность ограничены: он может контролировать и отвечать за процесс организации медицинской помощи своему ребенку (где лечиться ребенку, у кого лечиться и т. п.), за свое отношение к болезни и лечению ребенка (принятие ограничения возможностей ребенка, в т. ч. его физические дефекты и увечья, возникшие в связи с болезнью).

Врач ответственен за реализацию и результат своей профессиональной деятельности, а также за информирование о заболевании родителя и больного подростка. Согласно Российскому законодательству¹, до 15 лет врач информирует родителя о диагнозе ребенка, прогнозе заболевания, методах лечения и возможных рисках, при этом родитель дает информированное согласие на лечение ребенка. Далее родители сами принимают решение — говорить ли о заболевании ребенку, что говорить и в какой форме это делать. Вопрос о том, насколько необходима больному ребенку информация о своем заболевании, его прогнозе и лечении остается открытым. Часть педиатров считают, что биоэтическое правило правдивости неприемлемо по отношению к детям и предпочитают разговаривать только с родителем/ опекуном ребенка. Другая же часть педиатров отмечает, что ребенок имеет право на информацию о состоянии своего здоровья, озвученную в доступной и понятной для него форме: данная информация позволяет ребенку подготовиться к определенной медицинской процедуре, настроиться на лечение. После 15 лет ребенок сам подписывает информированное

¹ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ / Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. № 48. Ст. 22.

согласие на медицинское вмешательство. Однако бывают случаи, когда родитель подростка выступает своеобразным «буфером», не позволяя врачу сообщать информацию о болезни и лечении, таким образом, «оберегая ребенка от тяжелых переживаний».

Итак, для подростка в ситуации болезни значимыми взрослыми являются лечащий врач и родители: именно они информируют и эмоционально поддерживают его в процессе лечения, тем самым участвуя в формировании отношения его к болезни и лечению. Целью работы является определение роли лечащего врача и родителей в формировании отношения к болезни и лечению у подростка в ситуации онкологического заболевания.

Материалы и методы

Исследовано 20 подростков от 13 до 17 лет (9 юношей и 11 девушек), проходящих лечение на детском отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с диагнозами лейкоз, саркома, лимфома, опухоль головного мозга. Учащимися среднеобразовательной школы являлись 80 % (16 чел.) подростков, студентами колледжа были 10 % (2 чел.) подростков и 10 % (2 чел.) подростков на момент обнаружения заболевания закончили 9 классов и в связи с прохождением терапии не смогли поступить в колледж.

В исследовании были использованы:

- экспериментально-психологический метод — методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) (Л.И. Вассерман, А.Я. Вукс, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, 1987), направленная на диагностику типа отношения подростка к болезни [5];
- клиничко-психологический метод — клиническая беседа и наблюдение.

Клиническая беседа представляла собой полуструктурированное интервью, в основе которого была анкета, разработанная авторами и отражающая круг вопросов, направленных на:

- изучение когнитивных (знает ли подросток о своем диагнозе, от кого получил эту информацию, достаточно ли ему полученной информации и от кого предпочтительнее получать информацию, связанную с болезнью и лечением), эмоциональных (настроение и эмоциональные реакции в связи с известием о заболевании и лечении) и мотивационных («Как ты считаешь, есть ли в твоей жизни то, ради чего стоит перенести все тяготы лечения?») компонентов отношения подростка к болезни;

- определение значимых для подростков ресурсов, которые, по их мнению, помогают им переносить тяготы лечения («Что позволяет тебе переносить тяготы лечения?»);

- исследование особенностей взаимоотношения с врачом (вопросы, связанные с информированием о болезни и лечении, о доверии, вере в врача и медицину) и родителем (вопросы, связанные с обсуждением болезни, лечения и эмоциональной поддержки).

В соответствии с целью работы при анализе результатов использовался описательный метод на основе частотного анализа, т. к. авторы стремились показать содержание переживаний больного подростка и то, как у него формируется отношение к болезни. Именно понимание содержания переживаний может позволить клиническому психологу более эффективно работать с больными подростками. Более того, понимание переживаний подростка в ситуации онкологического заболевания важно для врача и родителя, т. к. они непосредственно взаимодействуют с больным ребенком.

Результаты

Исследование типа отношения к болезни (ТОБОЛ) диагностировало у 40 % (8 чел.) подростков условно-адаптивное отношение к болезни с доминированием эргопатического типа реагирования, который проявлялся в стремлении во что бы то ни стало, несмотря на тяжесть болезни и длительность лечения, продолжать заниматься по учебной программе и сохранить свой учебный статус. Как показывает наблюдение, данное стремление нередко инициируется и поддерживается родителями ребенка: в ситуации неопределенности болезни и прогноза лечения сохранение статуса ученика школы является «островком» стабильности, эргопатический тип отношения к болезни отражает надежду родителей и ребенка иметь будущее.

У 60 % (12 чел.) подростков выявлялись дезадаптивные (смешанные и диффузные) типы отношения к болезни, в структуре которых преобладали неврастеническое, сенситивное, ипохондрическое реагирование, что указывает на трудности в формировании отношения к болезни и лечению.

Клиничко-психологический метод (клиническая беседа и наблюдение) позволил содержательно описать когнитивный, эмоциональный и мотивационный компоненты отношения подростков к болезни.

Когнитивный компонент отношения к болезни. Все подростки (100 %) были информированы о своем диагнозе. В 50 % (10 чел.) случаев информацию об онкологическом диагнозе подростку сообщил врач, остальным 50 % подросткам — родитель. Для 75 % (15 чел.) подростков полученной информации о болезни было достаточно; для 25 % (5 чел.) подростков данной

информации было недостаточно, из них 20 % (4 чел.) отмечали, что имеют вопросы по поводу своего заболевания, которые им сложно обсуждать с кем-либо. Следует отметить, что 65 % (13 чел.) подростков считали, что им предпочтительнее получать информацию о болезни и ее лечении от врача («Врач знает конкретно о моей болезни, а в интернете пишут в общем», «С мамой не всегда можно говорить о болезни»).

Эмоциональный компонент отношения к болезни. Большинство подростков (70 % — 14 чел.) указывали, что их общий фон настроения изменился в связи с известием о заболевании и госпитализацией в клинику: они ощущали «тяжесть» (15 % — 3 чел.), «грусть» (15 % — 3 чел.), «одиночество» (15 % — 3 чел.), «слабость» (10 % — 2 чел.), «злость» (10 % — 2 чел.), «чувство, что стал взрослее» (5 % — 1 чел.). При этом испытываемые чувства являлись настолько мучительными, что у больных подростков возникало стремление «не думать» о болезни («Когда я думаю о своей болезни, то чувствую страх и тревогу, поэтому стараюсь не думать об этом»), они неосознанно отстранялись от переживаний («Когда я думаю о своей болезни, то мне кажется, что это сон»).

В клинической беседе подростки нередко говорили о страхе. С одной стороны, страх в ситуации болезни и ее лечения является нормальной и естественной реакцией любого человека, который сталкивается с диагностическими и лечебными манипуляциями, такой страх выполняет защитную функцию, он кратковременный; с другой стороны, страх может быть патологическим и проявляться в неадекватной для конкретной ситуации форме ужаса и в неконтролируемом поведении. Наше наблюдение показывает,

что проявление и интенсивность страха зависели от индивидуальных особенностей психики и от конкретных социальных условий, в которых происходит формирование личности подростка (от опыта защищенности, от стиля воспитания ребенка). Кроме того, родители могли неосознанно «заражать» своими страхами детей.

Подростки отмечали, что при известии о заболевании они были более расстроены, чем на момент психологического обследования, когда уже проходило лечение («Лечение дает надежду, что все будет хорошо»).

Анализ ответов на вопрос «Какие эмоции ты испытываешь в связи с лечением своего заболевания? (можно было выбрать несколько вариантов ответов из предложенных), показал преобладание у подростков таких состояний как надежда, тревога за результат лечения, напряжение от изменившегося режима жизни (рисунок). Так, один из подростков сказал: «С болезнью и ее лечением у меня связаны чувства тесноты, тишины, тошноты».

Мотивационный компонент отношения к болезни. Подросткам было предложено выбрать из списка мотивов несколько (до 3-х) значимых для них мотивов выздоровления. Результаты выборов показали следующие ведущие мотивы:

– «жизнь как ценность» (65 % — 13 чел.) — перед подростком стоит психологическая задача принять изменившуюся в связи с заболеванием жизнь; он сталкивается не только с социальным одиночеством, но с осознанием того, что никто за него не может пережить физический дискомфорт и боль; он ощущает собственную уязвимость перед будущим и задает себе вопрос «Почему это случилось со мной?». Всё это способствует изменению системы ценностных ориентиров подростка, у него появляется ценность самой жизни.

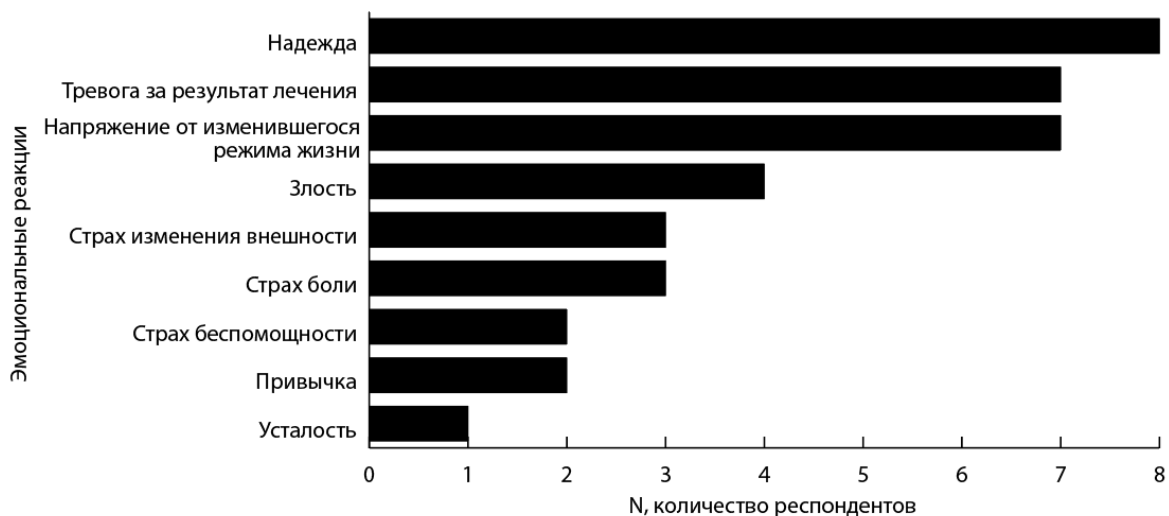


Рис. Реакции подростков на лечение онкологического заболевания
Fig. Reactions of adolescents to cancer treatment

– «любовь к родителям» (50 % — 10 чел.) — данный мотив мог быть обусловлен тем, что с одной стороны, больные дети беспокоятся о родителях (они видят страдание родителей, изменение семейного уклада в связи с их заболеванием и это нередко вызывает у подростка чувство вины); с другой стороны, именно родитель дает ребенку ощущение безопасности.

– мотивы, ориентированные на будущее — желание «получить профессию» (40 % — 8 чел.) и «продолжить обучение» (35 % — 7 чел.).

Подросткам было предложено выбрать из списка ресурсов несколько (до 3-х) значимых для них ресурсов, которые, по их мнению, позволяют им переносить тяготы лечения («Что позволяет тебе переносить тяготы лечения?»). Результаты выборов показали следующее:

– для 50 % (10 чел.) подростков важными явились поддержка лечащего врача, вера во врача и возможности медицины («*Медицина на месте не стоит, а мой врач очень умный и много знает, он сможет придумать как мне помочь*»);

– для 45 % (9 чел.) подростков ресурсными были взаимоотношения с родителями, их эмоциональная поддержка;

– для 40 % (8 чел.) подростков значимым являлось наличие планов, надежда на будущее;

– 35 % (7 чел.) подростков отмечали, что понимание того, что лечение через определенный период времени может завершиться, помогало им вынести трудности, связанные с лечением («*Главное настроить себя, лечение вечно длится не будет*»);

– 25 % (5 чел.) подростков использовали рационализацию («*Может быть и хуже с таким заболеванием, у меня еще всё неплохо*»);

– для 15 % (3 чел.) подростков были значимы положительные истории других детей с аналогичным заболеванием («*Со мной в палате лежал мальчик с таким же, как у меня заболеванием, он вылез и уже ходит в школу*»);

– 10 % (2 чел.) подростков отмечали значимость поддержки друзей;

– 1 (5 %) подросток сказал о значимости желания быть сильным и не сдаваться.

Особенности взаимоотношений больного подростка с врачом и родителем исследовались клинико-психологическим методом (клиническая беседа и наблюдение). Ниже представлены ответы подростков на вопрос о том, в чьей эмоциональной поддержке они больше всего нуждаются в ситуации лечения онкологического заболевания (таблица).

Из таблицы видно, что 65 % больных подростков нуждаются в эмоциональной поддержке близких: в 45 % случаев — это родитель/мама, в 20 % случаев — другие близкие родственники, ухаживающие за подростком (бабушка, дедушка, тетя).

Ответы подростков в ситуации лечения онкологического заболевания: «В чьей эмоциональной поддержке ты нуждаешься?»
Responses of adolescents in a cancer treatment situation: «Whose emotional support do you need?»

Лицо, оказывающее эмоциональную поддержку	Ответы подростков в ситуации онкологического заболевания %, n = 20
Родитель/ мама	45 % (9 чел.)
Врач	15 % (3 чел.)
Психолог	10 % (2 чел.)
Другие близкие родственники	20 % (4 чел.)
Не нуждаюсь в поддержке	10 % (2 чел.)

В основе эмоциональной поддержки лежат умение выслушать больного ребенка, способность говорить с ним о том, что его волнует. Подростка в ситуации волнует то, что с ним происходит, в т. ч. вопросы, связанные с болезнью и лечением. Результаты клинической беседы показали следующие ответы подростком на тему разговоров с ними родителей болезни и ее лечения:

– 45 % (9 чел.) подростков ответили, что родители разговаривают с ними о болезни и лечении («*Родители регулярно и открыто разговаривают со мной о заболевании и лечении, мне это помогает*»);

– 40 % (8 чел.) подростков указали, что родители говорят с ними об их заболевании ситуативно («*Родители говорят мне о том, что я болен, когда нужно соблюдать режим/диету или, когда предстоит подготовиться к какой-либо медицинской процедуре*»); при этом подростки подчёркивали, что им недостаточно таких разговоров болезни («*Мама говорит со мной о болезни, когда нужно, чтобы я что-то сделал, а я просто хочу с ней разговаривать о себе, в том числе и о болезни*»);

– 15 % (3 чел.) детей сказали, что родители не разговаривают с ними о болезни («*Мы не говорим о болезни, а мне и не надо*»).

Выявлена следующая тенденция: подростки, проходящие лечение в сопровождении родителя, были склонны указывать на ситуативные разговоры с родителями о болезни; в то время как подростки, проходящие лечение без сопровождения родителей и общающиеся с ними on-line, отмечали регулярные разговоры с родителями о заболевании.

Клиническая беседа позволила выявить мнение детей о том, насколько их удовлетворяют разговоры о болезни и лечение с лечащим врачом:

– 50 % (10 чел.) подростков отмечали, что врач говорит с ними о заболевании и лечении

и необходимых процедурах («Врач постоянно разговаривает со мной, иногда это меня поддерживает, иногда мне становится страшно, но я понимаю, что по-другому никак, поэтому настраиваю себя»);

– 25 % (5 чел.) подростков считали, что врач формально разговаривает с ними на тему лечения, не разъясняя непонятные моменты и у подростка остаются вопросы;

– 25 % (5 чел.) подростков указывали на то, что врач не разговаривает с ними о лечении; из них 10 % (2 чел.) подростков отмечали необходимость разговоров с врачом («Мне важно говорить с врачом, но врач со мной не разговаривает»), и 15 % (3 чел.) подростков не нуждались в разговорах с врачом («Врач ничего не говорит, а мне и не нужно»).

Обсуждение

У большинства (60 % — 12 чел.) подростков выявлялись дезадаптивные типы отношения к болезни (ТОБОЛ), в структуре которых преобладали неврастеническое, сенситивное, ипохондрическое реагирование. Неврастенический тип реагирования проявлялся во вспышках раздражения, реакциях протеста, словесной агрессии в отношении своих родителей, а также родителей других больных детей, но не в отношении медицинского персонала. Сенситивный компонент (озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о его болезни) особенно ярко проявлялся в тех случаях, когда родитель без ведома подростка информировал дальних родственников/ знакомых о его заболевании. В основе ипохондрического типа реагирования лежит естественная реакция человека в ситуации заболевания более чутко прислушиваться к сигналам, идущим от собственного тела, что является необходимым в процессе формирования отношения болезни. Подросток через предъявление ипохондрических жалоб объективирует телесные ощущения и, тем самым, отражает свои взгляды на болезнь, ожидания и страхи. Отсутствие у подростка адекватной информации о заболевании и лечении, а также невозможность выразить свои чувства делает ипохондрические переживания устойчивыми.

Изучение содержательных характеристик отношения к болезни показал, что все подростки в той или иной степени информированы о своем заболевании. Вместе с тем, подростку трудно структурировать сообщенную ему информацию, которую он не понимает, и которая его пугает. Дети и подростки отличаются от взрослых в своем отношении к ситуациям, обладающим травматическим потенциалом, ка-

кой является ситуация онкологического заболевания. Структура детской психики иная, чем у взрослого: психика ребенка более уязвима, ее адаптивные механизмы находятся в стадии формирования (психологические защиты, копинг-стратегии), поэтому он более подвержен аффектам, чем у взрослого. Актуальный уровень развития психики подростка может не позволить эффективно ответить на вызовы, которые делает жизнь. В этой связи информация о болезни и лечении должна быть дана на понятном в доступной для подростка форме, на понятном ему языке. При этом очень важно проверить насколько адекватно понял подросток полученную информацию.

Большинство исследованных подростков предпочитали получать информацию о болезни и лечении от лечащего врача (65 % — 13 чел.) и указывали, что хотят знать мнение врача по поводу лечения своего заболевания (85 % — 17 чел.). При этом подростки отмечали, что взаимоотношения с врачом, его поддержка в процессе разговора с ними являлись ресурсом в преодолении тягот лечения: дети верили во врача и в возможности медицины (50 % — 10 чел.). В ситуации болезни врач для больного подростка становится очень значимой фигурой, дети доверяют лечащему врачу и доверяют той информации, которая от него исходит. В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть, что информация должна быть для подростка доступной и понятной.

Было показано, что для подростков (50 % — 10 чел.) «любовь к родителям», дающая ощущение безопасности и защищенности в угрожающей жизни ситуации, являлась для них одним из мотивов выздоровления; большинство подростков (65 % — 13 чел.) отмечали необходимость эмоциональной поддержки близкого, как правило, родителя. Эмоциональная поддержка родителя/близкого предполагает внимание к чувствам своего ребенка: не игнорирование переживаний («расслабься», «все хорошо», «ты взрослый»), не отвлечение от переживаний («не думай о болезни», «отвлекись»), не обесценивание переживаний («не ной, улыбнись»), а внимание и сопереживание. Эмоциональная поддержка близкого позволяет почувствовать подростку, что его принимают больным, что он не один со своей болезнью. Подростки нуждались в регулярных и открытых разговорах с родителями о своем заболевании и лечении, их не устраивали «ситуативные» разговоры о болезни, в которых они нередко видели манипуляцию со стороны родителей. Вместе с тем родители не всегда готовы говорить с ребенком о болезни: взрослые боятся той глубины, с которой дети могут страдать.

Выводы

У большинства подростков выявлены дезадаптивные типы отношения к болезни, что указывает на трудности в формировании отношения к болезни и лечению: детям сложно осознать и принять перемены, которые произошли в их жизни в связи с заболеванием. В этой связи они нуждаются в грамотном информировании и эмоциональной поддержке врача и родителя.

У подростков в ситуации онкологического заболевания выражена потребность знать мнение врача по поводу их болезни: большинство подростков предпочитают получать информацию о болезни и лечении от врача, они стремятся к наиболее адекватной когнитивной оценке болезни и лечения. Роль врача состоит в адекватном информировании больного подростка с учетом его индивидуальных особенностей и конкретной ситуации. Кроме того, в процессе взаимодействия роль врача включает в себя профессиональную психологически грамотную эмоциональную поддержку пациента.

Не все родители могут адекватно обсуждать с подростком его заболевание и лечение: одни не придают значение важности для ребенка разговоров о его болезни, другие же родители не умеют общаться с подростком по поводу болезни. В этой связи необходимо развивать программу (например, «Школа для родителей ребенка с онкологическим заболеванием»), направленную на обучение родителей информированию ребенка о болезни и лечению.

Несмотря на то, что для подросткового возраста характерны эмансипация и отделение от родителей, в ситуации заболевания самым важным фактором совладания с болезнью является поддержка близких, что, по данным литературы, характерно для людей в ситуации болезни в целом. Родительская поддержка влияет на эмоциональную сторону отношения подростка к болезни и лечению.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты возрастом старше 15 лет подписали информированное согласие на участие в исследовании. Информированные согласия на участие в исследовании пациентов младше 15 лет были подписаны законными представителями пациентов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients over the age of 15 gave written informed consent to participate in the study. Written informed consent to participate in the

study of patients under 15 years of age was given by the legal representatives of the patients.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and revising the text of the article, editing and final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрикссон Э. Идентичность: юность и кризис. Изд. 2-е. Под ред. Толстых. А.В. М.: Флинта: МПСИ: Прогресс. 2006: 352.-URL: https://vk.com/doc580966583_641449262?hash=7aCazNBGxIdAk39lrASZiAo6FtTsydZw724FmY3q9nz&dl=M3t5B958zmvKIXVdKQjHNSNZDHX18Rp8T9qZDKzopZTP.-ISBN 5-89349-860-7 (Флинта).-ISBN 5-89502-952-3 (МПСИ).-ISBN 5-01-004772-1 (Прогресс). [Ericson E. Identity: youth and crisis. M.: Flint: MPSI: Progress. Edited by Tolstykh. A.V. 2nd ed. 2006: 352.-URL: https://vk.com/doc580966583_641449262?hash=7aCazNBGxIdAk39lrASZiAo6FtTsydZw724FmY3q9nz&dl=M3t5B958zmvKIXVdKQjHNSNZDHX18Rp8T9qZDKzopZTP. ISBN 5-89349-860-7 (Flinta) ISBN 5-89502-952-3 (MPSI) ISBN 5-01-004772-1 (Progress). (In Rus)].
2. Александрова О.А., Богданова Е.И., Пестерева Е.В., Чулкова В.А. Социально-психологическая реабилитация детей, перенесших онкологическое заболевание. СПб.: Изд-во Фурсова. 2019: 114.-URL: <https://rainbow-life.ru/posobie.pdf>. [Aleksandrova O.A., Bogdanova E.I., Pestereva E.V., Chulkova V.A. Socio-psychological rehabilitation of children who have suffered from cancer. St. Petersburg: Fursova Publishing House. 2019: 114.-URL: <https://rainbow-life.ru/posobie.pdf>. (In Rus)].
3. Бюрикова И.А. Психологические особенности детей, страдающих онкозаболеваниями. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2018; 1: 107-112.-URL: <https://www.etiopsy.ru/wp-content/uploads/2022/09/psihologicheskie-osobennosti-detej-stradajushhih-onkozabolevanijami-birjukova-i-a-2018-y.pdf?ysclid=lsrja2vbcv488575994>. [Byurikova I.A. Psychological characteristics of children suffering from cancer. News of higher educational institutions. The Ural region. 2018; 1: 107-112.-URL: <https://www.etiopsy.ru/wp-content/uploads/2022/09/psihologicheskie-osobennosti-detej-stradajushhih-onkozabolevanijami-birjukova-i-a-2018-y.pdf?ysclid=lsrja2vbcv488575994>. (In Rus)].

4. Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Комяков И.П., et al. Психологические аспекты взаимодействия врача с онкологическим пациентом: учебное пособие. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2015: 40.-URL: https://www.niioncologii.ru/education/education/training/training_manuals_2023/%D0%A7%D1%83%D0%BB%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%92_%D0%90_%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%8B_2015.pdf?ysclid=lsrjcf9gno712699840. [Chulkova V.A., Pestereva E.V., Komyakov I.P., et al. Psychological aspects of the interaction of doctor with oncological patient: a textbook. St. Petersburg: N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. 2015: 40.-URL: https://www.niioncologii.ru/education/education/training/training_manuals_2023/%D0%A7%D1%83%D0%BB%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%92_%D0%90_%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%8B_2015.pdf?ysclid=lsrjcf9gno712699840. (In Rus)].
5. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 2005: 32.-URL: <http://www.medpsy.ru/library/library122.pdf?ysclid=lsrji30lkd104412542>. [Wasserman L.I. Iovlev B.V., Karpova E.B., Vux A.Ya. Psychological diagnosis of the attitude to the disease. A manual for doctors. St. Petersburg: St. Petersburg V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. 2005: 32.-URL: <http://www.medpsy.ru/library/library122.pdf?ysclid=lsrji30lkd104412542> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 24.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Викторовна Пестерева / Elena V. Pestereva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5790-3698>, SPIN: 5345-6932.

Екатерина Александровна Русакова / Ekaterina A. Rusakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7207-7862>, SPIN: 1400-7594.

Валентина Алексеевна Чулкова / Valentina A. Chulkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3213-1294>, SPIN: 8692-4033.

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kuleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN: 3441-4820.





© Е.А. Бусько^{1,2}, К.В. Козубова¹, А.В. Кулиш¹, С.С. Багненко^{1,3},
Э.С. Любимская¹, В.Ф. Климашевский¹

Мимикрия в онкологии: редкое клиническое наблюдение воспалительной псевдоопухли печени

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina A. Busko^{1,2}, Kseniia V. Kozubova¹, Anna V. Kulish¹, Sergey S. Bagnenko^{1,3},
Elvira S. Liubimskaia¹, Valery F. Klimashevsky¹

Mimicry in Oncology: A Rare Clinical Case of Inflammatory Pseudotumor of the Liver

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

²St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Воспалительная псевдоопухоль печени — редкое поражение с неспецифическими клиническими и лучевыми признаками. Данное заболевание представляет интерес в связи с отсутствием патогномичной лучевой картины, вследствие этого имитацией злокачественного поражения и возможными ошибками в дифференциальной диагностике. Нами представлено клиническое наблюдение мужчины 47 лет со спонтанным регрессом воспалительной псевдоопухли печени. Целью клинического наблюдения являлась демонстрация мультимодальной визуализации рассматриваемого заболевания. Несмотря на редкую встречаемость и широкий полиморфизм, врачам различных специальностей следует знать о данной патологии и включать в дифференциально-диагностический ряд при постановке диагноза и выборе тактики дальнейшего ведения пациента.

Ключевые слова: воспалительная псевдоопухоль печени; очаговое поражение печени; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; SonoVue; магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Бусько Е.А., Козубова К.В., Кулиш А.В., Багненко С.С., Любимская Э.С., Климашевский В.Ф. Мимикрия в онкологии: редкое клиническое наблюдение воспалительной псевдоопухли печени. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 741-748.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-741-748

✉ Контакты: Козубова Ксения Вячеславовна, dr.kozubova@yandex.ru

Введение

Воспалительная псевдоопухоль (ВПО) является редким очаговым поражением, обладающим широкой вариабельностью клинических, клинико-лабораторных и лучевых данных.

Впервые данные изменения были описаны Брунном в 1939 г. и локализовались в лёгких

Inflammatory pseudotumor of the liver is a rare lesion with non-specific clinical and radiological signs. This disease is of interest because of the lack of a pathognomonic radiological pattern, which leads to mimicry of malignant tumors and possible errors in differential diagnosis. We present the clinical case of a 47-year-old man with spontaneous regression of an inflammatory pseudotumor of the liver. The aim of the clinical observation was to demonstrate multimodal imaging of the disease under study. Despite its rare occurrence and wide polymorphism, physicians of various specialties should be aware of this pathology and include it in the differential diagnosis when making the diagnosis and choosing the tactics of further management of the patient.

Keywords: inflammatory pseudotumor of the liver; focal liver lesion; contrast-enhanced ultrasound; SonoVue; magnetic resonance imaging

For Citation: Ekaterina A. Busko, Kseniia V. Kozubova, Anna V. Kulish, Sergey S. Bagnenko, Elvira S. Liubimskaia, Valery F. Klimashevsky. Mimicry in oncology: a rare clinical case of inflammatory pseudotumor of the liver. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 741-748. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-741-748

[1], в 1953 г. учёными Паком и Бейкером ВПО впервые была представлена в печени [2].

Наиболее частой локализацией рассматриваемой патологии являются лёгкие, центральная нервная система, кишечник, орбита, мочевой пузырь, молочные железы, поджелудочная железа, лимфатические узлы, кожа и мягкие ткани [2, 3]. В печени данные изменения встречаются

ся довольно редко и составляют 8 % от всего многообразия внелегочных форм ВПО [4]. При ретроспективном анализе группы из 403 пациентов, перенесших операцию по поводу очаговых поражений печени, Chang и соавт. показали, что выявляемость ВПО в данной когорте пациентов составила 0,7 % [3]. По состоянию на 2011 г. в медицинской литературе описаны единичные клинические наблюдения, которые насчитывают менее 300 случаев, при анализе более поздних публикаций также встречаются единичные клинические наблюдения описываемой патологии или в статьях на данную тематику фигурирует обобщённый анализ данных, полученных другими исследованиями по описываемому типу опухоли [4].

ВПО печени чаще встречается в детском возрасте, а средний возраст по результатам всех выявленных случаев составляет 37 лет. При оценке половой принадлежности заболеваемость среди мужчин выше и в соотношении с женщинами, по данным ряда авторов составляет от 3:1 до 8:1 соответственно [5].

Эпидемиология остаётся до конца не ясной, но возможными предрасполагающими факторами являются врожденные заболевания, травмы, вирусные и бактериальные инфекции, воспаление желчевыводящих путей и операции в гепатобилиарной зоне, сосудистые заболевания, а также аутоиммунные нарушения [6, 7, 8].

Симптомы в большей степени не специфичны, основными жалобами являются астения, интермиттирующая лихорадка, боль в животе, преимущественно в верхней части, потеря веса, желтуха вследствие обструкции внутри- или внепеченочных желчных протоков. Однако также нередки случаи бессимптомного течения, когда данный процесс выявляется при скрининговых методах исследования [9, 10].

Макроскопически поражение чаще представляет собой унифокальный узел с локализацией преимущественно в правой доле печени, размеры могут достигать 25 см [11, 12].

Микроскопически описываемая патология имеет широкую вариабельность гистологических особенностей, характеризующихся пролиферацией фибрососудистой ткани, веретенновидными клетками, миофибробластами и смешанными воспалительными клетками (плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофилами [13, 14]. Valabaud и соавт. суммировали данные и выделили 5 гистологических подгрупп ВПО, что объясняет отсутствие патогномичной лучевой картины [15]. Дифференциальная диагностика ВПО и других изменений печени остается серьезной проблемой, несмотря на прогресс в технологиях визуализации. Сложности заключаются в том, что лучевая картина может

имитировать злокачественные новообразования, такие как первичный рак печени и желчевыводящих протоков или метастатическое поражение, выявленные изменения также необходимо дифференцировать со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, различными видами гранулематозного процесса (туберкулез и саркоидоз) и поражением печени при лимфоме [16, 17].

Поскольку в литературе было представлено малое количество наблюдений, трудно получить четкие данные о характерной лучевой картине при данных изменениях. Для диагностики используются различные инновационные методы визуализации, в частности компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ). Но даже при мультимодальной диагностике не было найдено патогномичных паттернов контрастирования, являющихся характеристиками ВПО. Это может быть связано с тем, что доля или распределение воспалительных клеток и фиброза различаются в зависимости от причины и периода воспаления [18, 19].

Из-за трудностей в диагностике ВПО путем оценки клинических симптомов, анализов крови или радиологической визуализации окончательный диагноз в большинстве случаев требует гистопатологического подтверждения. Также ввиду редкой встречаемости данной патологии, нет четкого консенсуса о тактике лечения пациентов. В большинстве случаев характерен спонтанный регресс поражения без какого-либо лечения, при наличии симптоматики необходимо проведение консервативной терапии антибиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, а также гормональными лекарственными средствами. Однако некоторые случаи требуют проведения хирургического лечения даже при установленном диагнозе во избежание осложнений различного характера. Цель — провести оценку данных мультимодальной визуализации при описываемой редкой патологии очагового поражения печени.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 47 лет. В рамках диспансеризации по месту жительства при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости было выявлено очаговое образование печени, обратился в онкологический центр с целью дообследования и определения дальнейшей тактики. При первичном опросе врачом-онкологом активных жалоб не предъявляет. При оценке онкоанамнеза родственников первой и второй линии, имеющих злокачественные новообразования, не отмечает. Вредные привычки,

такие как злоупотребление алкоголем и приём наркотических веществ отрицает, курение в течение 30 лет по 20 сигарет в день, на момент осмотра не курит 1 месяц. В анамнезе отсутствуют упоминания об оперативных вмешательствах и хронических заболеваниях вирусной этиологии. При осмотре отмечается ясное сознание, ориентация во времени и пространстве правильная. Телосложение правильное, повышенного питания. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые, склеры физиологической окраски. Тургор кожи нормальный, отёков нет, периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, подвижные, мягкоэластичные. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, не вздут. Асцита, перитонеальных симптомов нет. Печень, селезёнка не увеличены. Стул регулярный, оформленный, нормального цвета и без патологических примесей. Принимая во внимание результаты ультразвукового исследования, а также онконастороженность врача, при диагностическом поиске был выставлен предварительный клинический диагноз: метастаз в печень из невыявленного первичного очага. По результатам дообследования были получены следующие данные:

1. Лабораторные методы. Клинический и биохимический анализы крови: все значения в пределах референсных интервалов. Онкомаркеры: ПСА общий — 0.2 (норма); СА 19-9 — 2 (норма), РЭА — 2.3 (норма).

2. Инструментальные методы (исследования на предмет выявления первичного опухолевого очага).

КТ органов грудной полости с в/в контрастированием: очаг в правом лёгком, аналогичные очаги в левом лёгком — вероятнее, внутрилёгочные лимфатические узлы, требуют динамического наблюдения; гиперплазия бронхопульмонального л/у справа. Фиброколоноскопия: органической патологии не выявлено. Фиброгастродуоденоскопия: эрозивный гастродуоденит.

3. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением (первичное).

При сканировании в серошкальном режиме в правой доле печени определяется гипоэхогенный очаг с нечеткими неровными контурами, размерами 29 × 18 мм (рис. 1, а–б). При исследовании в режиме цветового доплеровского картирования отмечается гиповаскулярный периферический кровоток (рис. 1, в).



Рис. 1. а, б — серошкальный режим, полипозиционное сканирование; в правой доле печени визуализируется гипоэхогенный очаг (стрелка); в — режим цветового доплеровского картирования, интранодулярно регистрируется гиповаскулярный кровоток (стрелка)
Fig. 1. а, б — B-mode, multi-position scan; hypoechoic focus in the right lobe (arrow); в — CD mode, intranodular hypovascular blood flow (arrow)

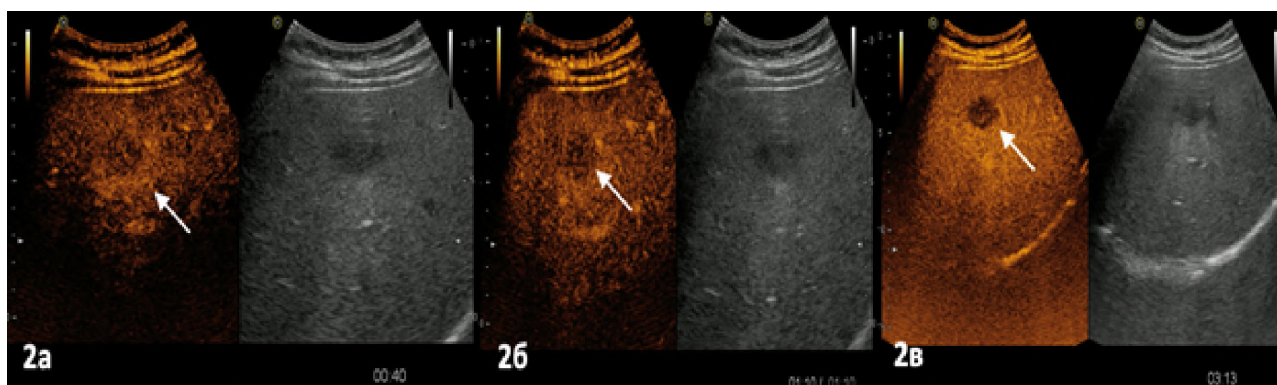


Рис. 2. КУУЗИ: а — артериальная фаза, отмечается более выраженное накопление контрастного препарата по периферии очага (стрелка); б — портальная фаза, гипоконтрастирование зоны интереса (стрелка); в — поздняя венозная фаза, отмечается вымывание контрастного препарата из очага (стрелка)
Fig. 2. CEUS: а — arterial phase, more pronounced accumulation of contrast agent along the periphery of the focus (arrow); б — portal venous phase, hypoenhancing of the zone (arrow); в — late venous phase, washout of contrast agent from the focus (arrow)

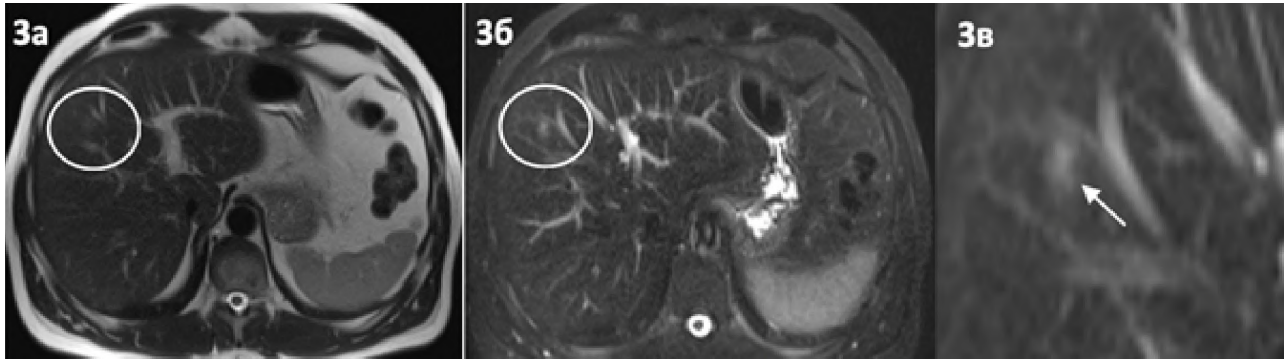


Рис. 3. МРТ, нативные изображения (зона интереса обведена): а — T2-ВИ, очаг характеризуется незначительным повышением сигнала; б — T2-FS ВИ, очаг визуализируется чуть более контрастно; в — T2-FS ВИ (прицельное изображение зоны интереса), очаг отмечен стрелкой

Fig. 3. MRI (the ROI is circled): a — T2-WI, the focus is characterised by a slight increase in signal; б — T2-FS WI, the focus is visualised with slightly more contrast; в — T2-FS WI sighting image of the ROI (focus - arrow)

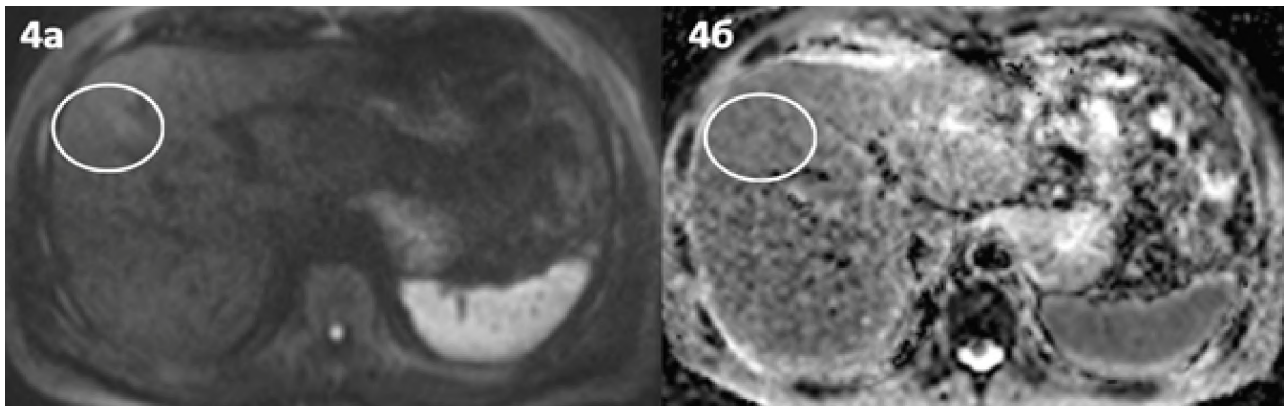


Рис. 4. МРТ, диффузионно-взвешенные изображения (зона интереса обведена): а — исходные данные (b-фактор 800 с/мм²), слабоповышенный сигнал в проекции очага; б — карта измеряемого коэффициента диффузии, признаков рестрикции (снижения сигнала) в зоне интереса не отмечается

Fig. 4. MRI, diffusion-weighted images (ROI circled): а — DWI (b-factor 800 s/mm²), slightly increased signal in the projection of the focus; б — map of the measured diffusion coefficient, no signs of restriction (signal decrease) in the ROI

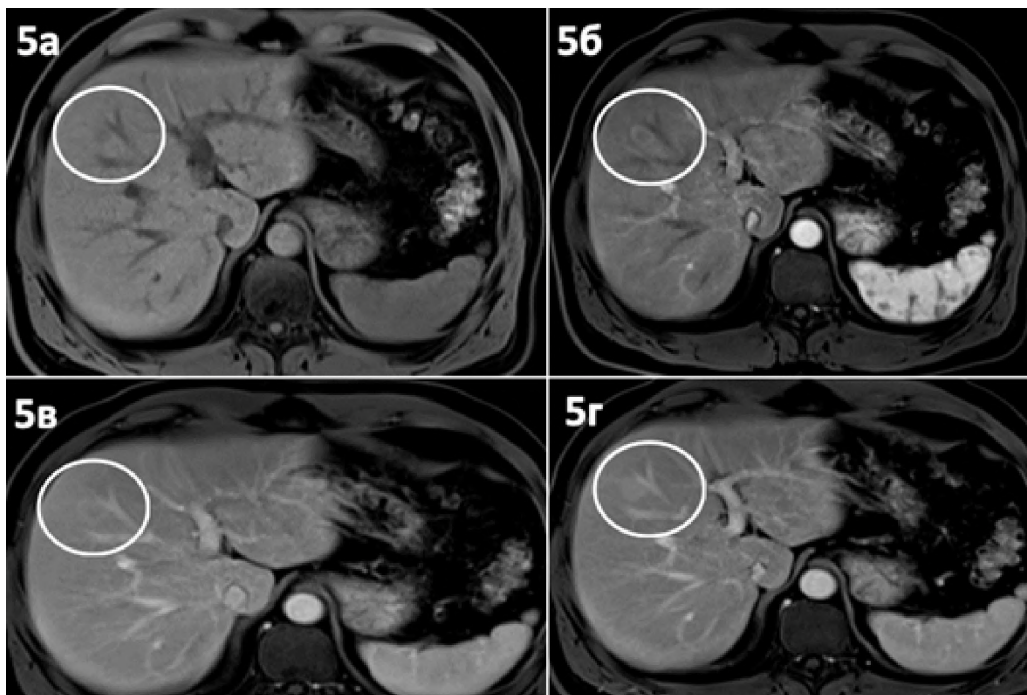


Рис. 5. МРТ, фазы динамического контрастирования (зона интереса обведена): а — T1-vibe dixon, нативная фаза сканирования; б — артериальная фаза; в — венозная фаза; г — отсроченная фаза

Fig. 5. MRI, dynamic contrast phases (lesion circled): а — T1-vibe dixon, native scanning phase; б — arterial phase; в — venous phase; г — delayed phase

При использовании контрастного усиления (2,5 мл контрастного препарата второго поколения SonoVue, международное непатентованное наименование: Серы гексафторид) были получены следующие данные: в артериальную фазу контрастирования (10–20 сек. – 30–45 сек.) отмечается более интенсивное накопление по периферии визуализируемого очага, в портальную фазу (30–45 сек. – 120 сек.) — гипоконтрастирование зоны интереса, также гипоконтрастирование сохраняется в позднюю венозную фазу (> 120 сек.) (рис. 2).

4. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением.

В S8 печени интрапаренхиматозно отмечается очаг округлой формы с нечеткими, неровны-

ми контурами, размерами 14 × 13 мм, характеризующийся слабоповышенным МР-сигналом на T2-ВИ и T2-ВИ с жироподавлением (рис. 3).

На диффузионно-взвешенных изображениях в проекции очага отмечается слабоповышенный МР-сигнал без признаков рестрикции на картах измеряемого коэффициента диффузии (рис. 4).

При динамическом контрастном усилении (гадобеновая кислота, 15 мл) отмечается умеренное равномерное повышенное накопление парамагнетика по периферии в артериальную фазу, с последующим постепенным усилением в остальные фазы контрастирования (рис. 5).

В гепатоспецифическую фазу очаг характеризуется отсутствием накопления препарата (рис. 6).

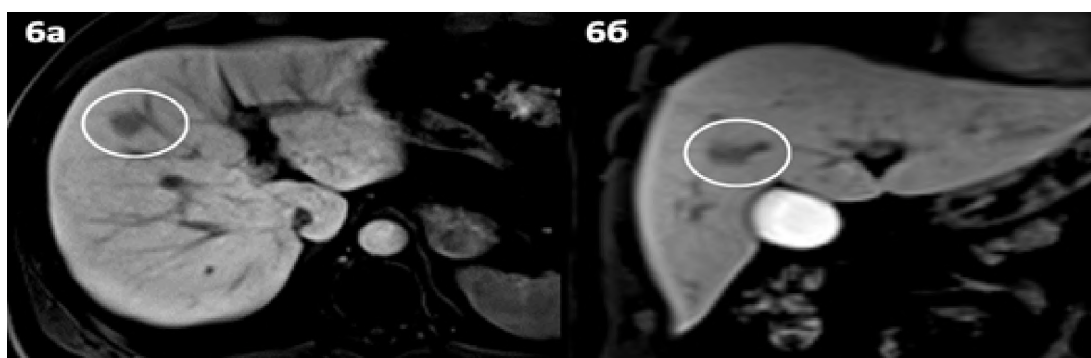


Рис. 6. Гепатотропная фаза (гадобеновая кислота — 45 мин.), мультипланарная реконструкция (зона интереса обведена, очаг характеризуется сниженным сигналом): а — T1-vibe dixon (аксиальная плоскость), б — T1-vibe dixon (корональная плоскость)
 Fig. 6. Hepatotropic phase (Gadobenic acid — 45 min.), multiplanar reconstruction (ROI is circled, the focus is characterised by reduced signal): a — T1-vibe dixon (ax), б — T1-vibe dixon (cor)



Рис. 7. В-режим УЗИ. Очаг в паренхиме отчётливо не визуализируется
 Fig. 7. B-mode ultrasound. The lesion in the parenchyma is not clearly visualized

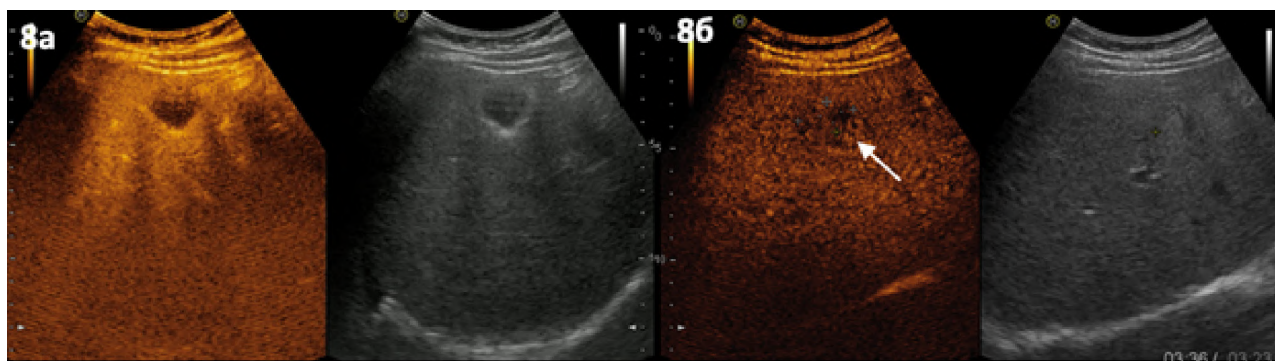


Рис. 8. КУУЗИ: а — артериальная фаза, очаг не визуализируется (зона интереса обведена); б — поздняя венозная фаза, слабое гипоконтрастирование зоны интереса (стрелка)
 Fig. 8. CEUS: a — arterial phase, the lesion is not visualized (ROI is circled); б — late venous phase, weak hypoechoic of the area of interest (arrow)

По результатам исследования был выставлен диагноз: МР-признаки образования в S8 печени (МР-картина не позволяет полностью исключить первичное новообразование), характер изменений до конца не ясен.

С учётом результатов мультимодальной диагностики, а также принимая во внимание размеры и пространственную ориентацию очага, было принято решение о выполнении морфологической верификации очага под УЗ-наведением.

Данное интервенционное вмешательство проводилось через 20 дней после проведения первичных методов лучевой диагностики.

При визуализации зоны интереса перед проведением трепан-биопсии очаг не визуализировался (рис. 7).

Принимая во внимание отсутствие лучевой нагрузки и минимальные противопоказания к методике, было принято решение о повторном проведении контрастно-усиленного ультразвукового исследования. При введении контрастного препарата в артериальную и портальную фазу наблюдалось изоконтрастирование всей паренхимы печени (рис. 8, а). Слабое гипоконтрастирование наблюдалось только в позднюю-вензную фазу (рис. 8, б).

Под контролем КУУЗИ была взята биопсия из гипоконтрастной зоны в паренхиме печени. По результатам гистологического исследования были получены следующие данные: фрагменты ткани печени с дистрофическими изменениями гепатоцитов, участками фиброза, отёка и лимфоидной инфильтрации. Признаков опухолевого поражения не выявлено.

Через 5 мес. в ходе динамического наблюдения было выполнено контрольное мультипараметрическое ультразвуковое исследование. Во все фазы контрастирования гипоконтрастные очаги выявлены не были. Таким образом, очаг полностью регрессировал без лечения.

Обсуждение

В ходе проведённых исследований были оценены паттерны контрастирования в вышеописанном клиническом наблюдении в сопоставлении с данными литературы.

При оценке КУУЗИ при первичном сканировании отмечалось гиперконтрастирование в виде ободка и гипоконтрастирование в портальную и позднюю вензную фазу. Определяемый тип контрастирования коррелирует с исследованием китайских учёных, которые проанализировали 44 случая описываемой патологии [18]. Но, учитывая гетерогенное строение ВПО, возможны иные паттерны контрастирования, которые также были изложены W-T. Kong и соавт.: в артериальную фазу может наблюдаться диффузное

однородное гиперконтрастирование, диффузное гетерогенное гиперконтрастирование, усиление по периферии в виде ободка и диффузное изоконтрастирование; в портальную и позднюю-вензную фазу гипоконтрастирование и изоконтрастирование [19].

Вероятно, усиление контрастирования в очаге и его окружении связано с центрально расположенной зоной воспаления и более выраженной сетью кровеносных сосудов по периферии. Что касается быстрого вымывания контрастного препарата из очага по результатам КУУЗИ, то полученные данные могут свидетельствовать о наличии относительно малого количества артериальных сосудов. Указанную картину крайне тяжело отличить от опухолевых изменений, которые также часто демонстрируют гипоконтрастирование в портальную и позднюю вензную фазу, что может затруднять дифференциальную диагностику [20].

При поиске МР-паттернов контрастирования, по данным зарубежных источников, в ряде исследований ВПО характеризовалась гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ и гиперинтенсивным однородным сигналом на T2-ВИ, контрастирование характеризовалось накоплением контраста по периферии очага, что сопоставимо с нашим исследованием. Однако и другие очаговые изменения в печени могут иметь аналогичную картину, например, атипичная гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярный рак, а также метастазы или абсцесс [21, 22, 23].

Выводы

Описанное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с редкой встречаемостью данной патологии. Лучевые признаки, описанные при ВПО печени, могут имитировать злокачественные новообразования, что может привести к трудностям диагностики и неправильной тактике лечения пациента. Несмотря на редкую встречаемость, вероятность подобного поражения следует учитывать при проведении дифференциально-диагностического поиска, особенно у лиц с наличием онкоанамнеза.

Учитывая малый опыт диагностики ВПО печени, представленный в литературе, целесообразно дальнейшее изучение вопроса в контексте поиска патогномичных клинических симптомов и построения оптимального алгоритма ведения пациента во избежание фатальных ошибок.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено этическим комитетом (протокол заседания № 17 от 22.10.2021 г. комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России»). Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the Ethics Committee (Protocol No. 17 dated 10/22/2021 of the ethics committee of N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia). The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Calomeni G.D., Ataíde E.B., Machado R.R., et al. Hepatic inflammatory pseudotumor: A case series. *Int J Surg Case Rep.* 2013; 4(3): 308-311.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.01.002>.
- Al-Jabri T., Sanjay P., Shaikh I., et al. Inflammatory myofibroblastic pseudotumor of the liver in association with gall stones - a rare case report and brief review. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 53.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-5-53>.
- Chang S.D., Scali E.P., Abrahams Z., et al. (2014). Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare case of recurrence following surgical resection. *J Radiol Case Rep.* 2014; 8(3): 23-30.- DOI: <https://doi.org/10.3941/jrcr.v8i3.1459>.
- Ntinas A., Kardassis D., Miliaras D., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 196.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-196>.
- Calistri L., Maraghelli D., Nardi C., et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory pseudotumor of the liver: a 2021 systematic literature update and series presentation. *Abdom Radiol (NY).* 2022; 47(8): 2795-2810.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03555-9>.
- Lin M., Cao L., Wang J., et al. Diagnosis of hepatic inflammatory pseudotumor by fine-needle biopsy. *J Interv Med.* 2022; 5(3): 166-170.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2022.04.002>.
- Sarrami A.H., Baradaran-Mahdavi M.M., Meidani M. Precise recognition of liver inflammatory pseudotumor may prevent an unnecessary surgery. *Int J Prev Med.* 2012; 3(6): 432-434.
- Yamaguchi J., Sakamoto Y., Sano T., et al. Spontaneous regression of inflammatory pseudotumor of the liver: report of three cases. *Surg Today.* 2007; 37(6): 525-529.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-006-3433-0>.
- Çakır M., Tüzün S., Savaş A., et al. Two pseudotumor cases mimicking liver malignancy. *Turk J Surg.* 2015; 33(3): 212-216.-DOI: <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.2912>.
- Gesualdo A., Tamburrano R., Gentile A., et al. A diagnosis of inflammatory pseudotumor of the liver by contrast enhanced ultrasound and fine-needle biopsy: a case report. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017; 4(2): 000495.-DOI: https://doi.org/10.12890/2016_000495.
- Kong W.T., Wang W.P., Shen H.Y., et al. Hepatic inflammatory pseudotumor mimicking malignancy: the value of differential diagnosis on contrast enhanced ultrasound. *Med Ultrason.* 2021; 23(1): 15-21.-DOI: <https://doi.org/10.11152/mu-2542>.
- Balabaud C., Bioulac-Sage P., Goodman Z.D., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare but distinct tumor-like lesion. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2012; 8(9): 633-634.
- Kawaguchi T., Mochizuki K., Kizu T., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and spleen diagnosed by percutaneous needle biopsy. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(1): 90-95.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i1.90>.
- Kong W.T., Wang W.P., Cai H., et al. The analysis of enhancement pattern of hepatic inflammatory pseudotumor on contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging.* 2014; 39(1): 168-174.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-013-0051-3>.
- Balabaud C., Bioulac-Sage P., Goodman Z.D., Makhlof H.R. Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare but distinct tumor-like lesion. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2012; 8(9): 633-4.
- Ntinas A., Kardassis D., Miliaras D., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 196.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-196>.
- Kawaguchi T., Mochizuki K., Kizu T., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and spleen diagnosed by percutaneous needle biopsy. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(1): 90-95.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i1.90>.
- Kong W.T., Wang W.P., Shen H.Y., et al. Hepatic inflammatory pseudotumor mimicking malignancy: the value of differential diagnosis on contrast enhanced ultrasound. *Med Ultrason.* 2021; 23(1): 15-21.-DOI: <https://doi.org/10.11152/mu-2542>.
- Kong W.T., Wang W.P., Cai H., et al. The analysis of enhancement pattern of hepatic inflammatory pseudotumor on contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging.* 2014; 39(1): 168-174.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-013-0051-3>.
- Park J.Y., Choi M.S., Lim Y.S., et al. Clinical features, image findings, and prognosis of inflammatory pseudotumor of the liver: a multicenter experience of 45 cases. *Gut Liver.* 2014; 8(1): 58-63.-DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.58>.
- Chang A.I., Kim Y.K., Min J.H., et al. Differentiation between inflammatory myofibroblastic tumor and cholangiocarcinoma manifesting as target appearance on gadoteric acid-enhanced MRI. *Abdom Radiol (NY).* 2019; 44(4): 1395-1406.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1847-y>.
- Багненко С.С. Комплексное магнитно-резонансное исследование в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени: специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ме-

дицинских наук. Санкт-Петербург. 2014; 47. [Bagnenko S.S. Complex magnetic resonance imaging in the detection and differential diagnosis of focal liver diseases: specialty 14.01.13 «Radiation diagnostics, radiation therapy»: abstract of the dissertation of Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg. 2014; 47. (in Rus)].

23. Труфанов Г.Е., Багненко С.С., Рудь С.Д. Лучевая диагностика заболеваний печени. СПб: ЭЛБИ-СПб. 2011;

415. ISBN 978-5-93979-275-2. [Trufanov G.E., Bagnenko S.S., Rud S.D. Radiation diagnosis of liver diseases. St. Petersburg: ALBI-SPb. 2011; 415. ISBN 978-5-93979-275-2. (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 23.12.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 01.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN: 7323-1083.

Ксения Вячеславовна Козубова / Kseniia V. Kozubova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>, SPIN: 4834-3728.

Анна Васильевна Кулиш / Anna V. Kulish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8274-4967>.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN: 4389-9374.

Эльвира Сергеевна Любимская / Elvira S. Liubimskaia / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>, SPIN: 9755-2866.

Валерий Фёдорович Климашевский / Valery F. Klimashevsky / SPIN: 4441-3004.





© В.И. Широкопад, А.А. Измаилов, Д.Г. Лупашко, М.В. Москалец,
 И.А. Демидова

Хирургическое лечение молодого пациента с дедифференцированной солитарной фиброзной опухолью. Клиническое наблюдение

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Valerii I. Shirokorad, Albert A. Izmailov, Dmitrii G. Lupashko, Mihail V. Moskalets, Irina A. Demidova

Surgical Treatment of a Young Patient with Dedifferentiated Solitary Fibrous Tumor. Case Report

Moscow City Oncology Hospital No 62, Istra, the Russian Federation

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) — редкое мезенхимальное новообразование с фибробластической дифференцировкой, которое может возникать в любой части организма человека. Большинство СФО являются доброкачественными, однако около 20 % из них, дедифференцированные СФО, будут иметь агрессивное клиническое течение. Основной тактикой лечения СФО, как и многих других опухолей мягких тканей, является хирургическое лечение в объеме удаления образования в пределах здоровых тканей (R0). Лучевая и лекарственная противоопухолевая терапия при данном заболевании неэффективны. Учитывая молодой возраст пациентов, характерный для возникновения СФО, и, как правило, местное распространение на соседние структуры, таким больным необходимо проводить максимальное обследование на дооперационном этапе (МРТ, КТ, эндоскопические методы) и тщательно планировать объем хирургического вмешательства для максимально возможного сохранения смежных органов и, следовательно, качества жизни при строгом соблюдении онкологических принципов.

Описание случая. В нашем клиническом примере представлен случай успешного лечения молодого пациента с сохранением качества жизни и всех физиологических функций: дефекации, мочеиспускания, половой функции. Выполнена множественная резекция мочевого пузыря с удалением зон, вовлеченных в опухолевый процесс, но с сохранением самого органа (мочевого пузыря).

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль; комбинированная операция; дедифференцированная солитарная фиброзная опухоль

Для цитирования: Широкопад В.И., Измаилов А.А., Лупашко Д.Г., Москалец М.В., Демидова И.А. Хирургическое лечение молодого пациента с дедифференцированной солитарной фиброзной опухолью. Клиническое наблюдение. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(4): 749-754.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-749-754

✉ Контакты: Измаилов Альберт Аделевич, albertizmailov96@gmail.com

Введение

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) — редкое мезенхимальное новообразование с фибробластической дифференцировкой, которое может возникать в любой части организма человека [1].

Solitary fibrous tumor (SFT) is a rare mesenchymal neoplasm with fibroblastic differentiation that can occur in different parts of the human body. The majority of SFTs are benign; however, approximately 20 % of these, dedifferentiated SFTs, have an aggressive clinical course. The mainstay treatment for SFTs, as for many other soft tissue tumors, is surgery with microscopic margin-negative (R0) resection. Chemotherapy and radiotherapy are not effective in treating SFT. As SFT usually occurs in young patients and involves nearby organs and structures, patients with SFT should undergo all instrumental diagnostics such as MRI, CT and endoscopy before treatment decisions are made. The volume of surgery should be carefully planned to maximize the preservation of adjacent organs and hence the quality of life of the patient, while strictly adhering to oncological principles.

Case description. We describe a case of successful treatment of a young patient with preservation of quality of life and all physiological functions: defecation, urination, and sexual function. Multiple resection of the bladder with removal of the areas involved in the tumor process, but with preservation of the organ itself (bladder) was performed.

Keywords: solitary fibrous tumor; combined surgery; dedifferentiated solitary fibrous tumor

For Citation: Valerii I. Shirokorad, Albert A. Izmailov, Dmitrii G. Lupashko, Mihail V. Moskalets, Irina A. Demidova. Surgical treatment of a young patient with dedifferentiated solitary fibrous tumor. Case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(4): 749-754. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-749-754

Впервые СФО была описана в 1931 г. Klempere и Rabin как отдельное образование в плевре, которое, как предполагалось, имеет субмезотелиальное происхождение [2]. Первоначально СФО относили к гемангиоперицитомам (ГПЦ). С момента их первого включения в классифика-

цию опухолей ЦНС ВОЗ 2002 г., СФО и ГПЦ считались разными опухолями, предполагалось, что СФО характеризовалась доброкачественным течением, а ГПЦ — более агрессивным.

В настоящий момент есть исследования, где СФО характеризуются как опухоли с вялотекущим ростом, низкой частотой рецидивов. Однако в других исследованиях показано их агрессивное течение. Сложности в диагностике СФО и ГПЦ привели к многочисленным дебатам среди патоморфологов о том, как их правильно различать. Из-за большого совпадения патоморфологических и клинических признаков и отсутствия четких диагностических критериев эти опухоли часто путали при дифференциальной диагностике. Обнаружение интрахромосомной перестройки генов *NAV2* и *STAT6* и связанная с этим гиперэкспрессия белка *STAT6*, выявленные как в СФО, так и в ГПЦ, позволили объединить эти две опухоли в одну группу фибробластических опухолей в классификации мягких тканей и костей ВОЗ 2013 г. Таким образом, обнаружение перестройки и гиперэкспрессии *STAT6* обозначены как диагностические маркеры СФО [3, 4, 5, 6].

Большинство СФО являются доброкачественными, однако около 20 %, дедифференцированные СФО, будут иметь агрессивное клиническое течение [7].

Недавно описанные редкие случаи СФО подтвердили характерные черты дедифференцировки, сходные с выявляемыми при других опухолях мягких тканей (например, дедифференцированной липосаркоме), что позволило отнести их к опухолям высокой степени злокачественности, объясняющей их более агрессивное течение [8, 9].

Основной тактикой лечения СФО, как и многих других опухолей мягких тканей, является хирургическое лечение в объеме удаления опухоли в пределах здоровых тканей (R0). Доказательства эффективности лекарственной противоопухолевой и лучевой терапии при СФО в настоящее время практически отсутствуют.

Мы представляем клинический случай хирургического лечения дедифференцированной солитарной фиброзной опухоли у молодого пациента.

Клинический случай

Пациент М., 43 лет, обратился в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» с жалобами на пальпируемое образование брюшной стенки, затруднение мочеиспускания по утрам.

Анамнез заболевания: с января 2023 г. у пациента появились вышеуказанные жалобы. 15.03.2023 г. обратился в ГКБ № 15 им. Филатова, где была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием.

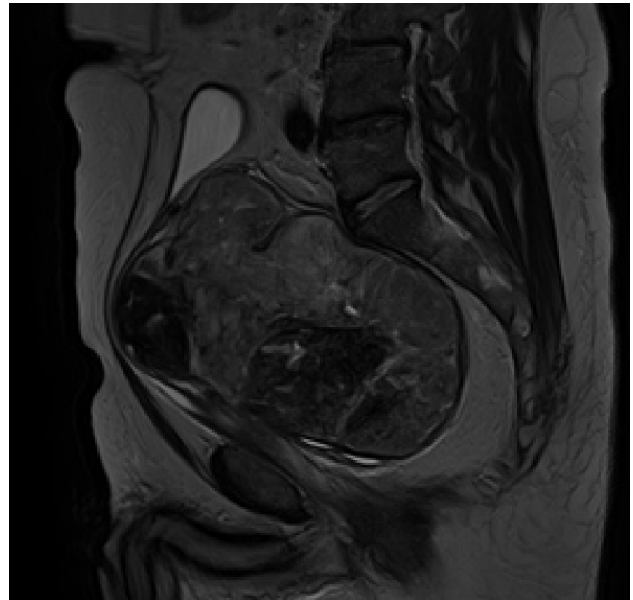


Рис. 1. МРТ органов малого таза с контрастированием
Fig. 1. MRI of pelvic organs with contrast

Результаты МРТ от 21.03.2023 г.

Опухоль $17,4 \times 11,8 \times 11,0$ см с оттеснением и деформацией прилежащих органов: мочевого пузыря, прямой кишки и простаты; на отдельных участках границы с опухолью не прослеживаются, достоверных МР-признаков инвазии кишечной стенки не выявлено, но исключить минимальную инвазию в мышечный слой не представляется возможным. Магистральные сосуды не вовлечены, все видимые вены таза расширены. Опухоль тесно прилежит к запирательным мышцам с обеих сторон к лобково-седалищной мышце справа, мезоректальной и пресакральной фасциям на уровне тела пятого поясничного позвонка. Мочеточники в нижней трети прослеживаются фрагментарно. Лимфатические узлы таза и мезоректальной клетчатки не прослеживаются. Заключение: МР-картина контрастопозитивного кистозно-солидного опухолевого образования малого таза, требующего верификации (рис. 1). При обследовании ЖКТ (гастроскопии и колоноскопии) данных за очаговую патологию выявлено не было.

При обращении в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» 31.03.2023 г.: локальный статус — при пальпации определяется объемное образование малого таза, подвижное. При осмотре полового члена отмечается головчатая гипоспадия. Цистоскопия (31.03.2023 г.) не удалась ввиду невозможности провести цистоскоп в мочевой пузырь из-за выраженного сжатия уретры и мочевого пузыря извне. *Per rectum*: на расстоянии 5 см от ануса определяется объемное образование малого таза, прямая кишка сдавлена извне, нельзя полностью исключить вовлечение мезоректума.

03.04.2023 г. в условиях ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» с целью морфологической верификации

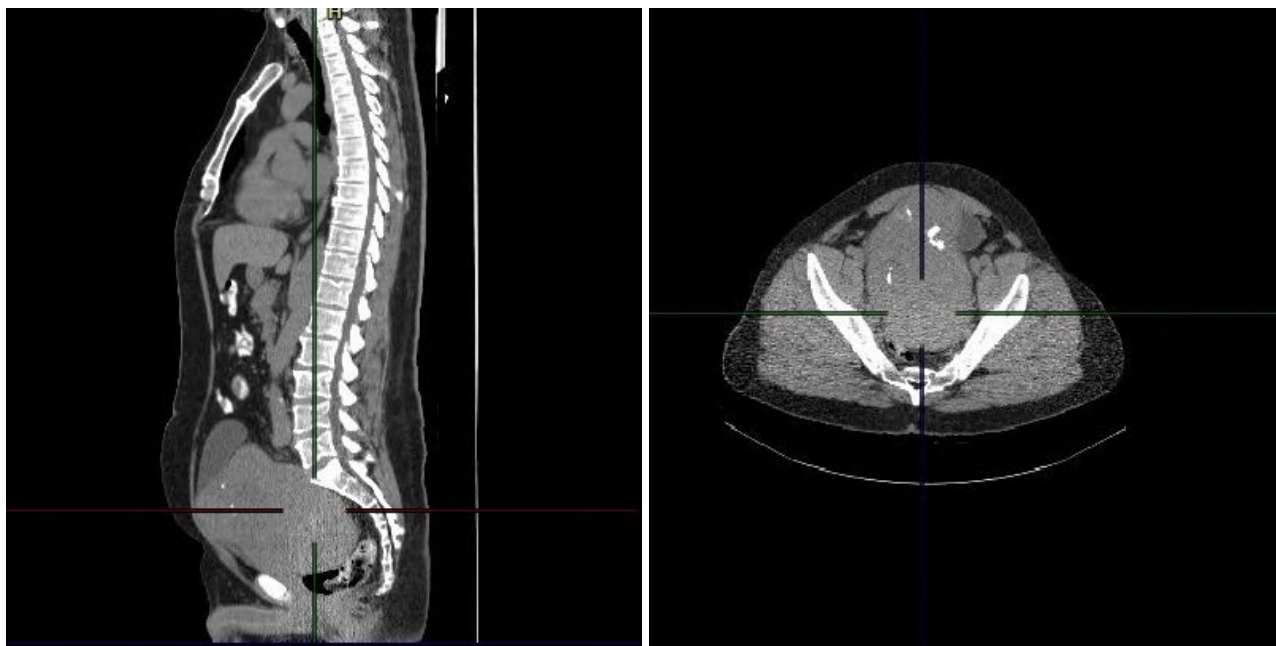


Рис. 2. КТ ОГК, ОБП и МТ с контрастированием
Fig. 2. CT chest-abdomen-pelvis with contrast

образования была проведена трансабдоминальная трепан биопсия образования малого таза под УЗ навигацией.

Последовательно проведенные морфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое (FISH) исследования, не смогли четко определить гистологический подтип опухоли. Предварительное заключение - морфологическая картина соответствует веретенноклеточной опухоли мягких тканей с неопределенным потенциалом злокачественности. Окончательная верификация возможна при исследовании операционного материала.

В условиях ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» 05.05.2023 г. проведен онкологический консилиум:

С учетом локализации, распространенности, морфологической структуры опухолевого процесса (морфологическая картина соответствует веретенноклеточной опухоли мягких тканей с неопределенным потенциалом злокачественности) единственным вариантом лечения является хирургическое лечение. Максимальный объем был определен как эквисцерация органов малого таза с колостомией и пластикой мочевого резервуара сегментом тонкой кишки, минимальный объем — как комбинированная операция с резекцией вовлеченных в опухолевый процесс органов. Пациент предупрежден о возможных объемах операции, согласие на оба вида оперативного вмешательства получено.

20.06.2023 г. пациент поступил в онкоурологическое отделение ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» для хирургического исследования: проведено предоперационное дообследование КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза

с контрастированием для повторной оценки резектабельности процесса (рис. 2).

Заключение: КТ-картина массивного внеорганного новообразования малого таза, оттесняющего и деформирующего органы малого таза (мочевой пузырь, нижние отделы мочеточников, прямую кишку, предстательную железу). Умеренное расширение ЧЛС, больше справа, за счет сдавления нижней трети мочеточников опухолью малого таза. КТ-данных за вторичное поражение органов грудной клетки, брюшной полости не получено.

03.07.2023 г. проведено хирургическое лечение в объеме комбинированной операции: удаление внеорганной забрюшинной опухоли малого таза; множественная резекция мочевого пузыря; стентирования обоих мочеточников; перевязка

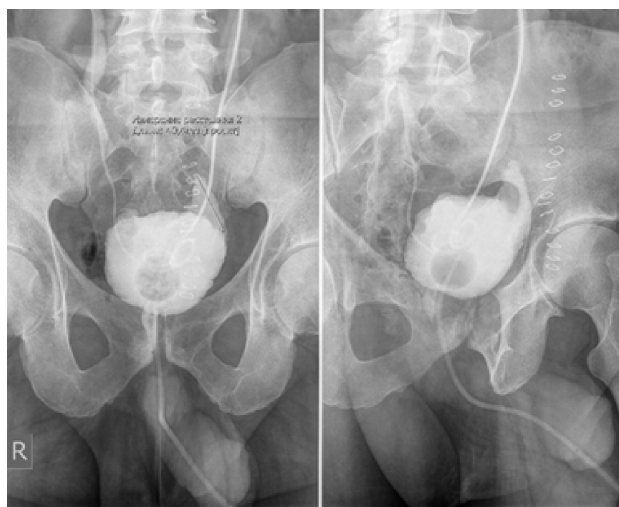


Рис. 3. Контрольная цистография на 7-е сутки после операции
Fig. 3. Control cystography on the 7th day after surgery

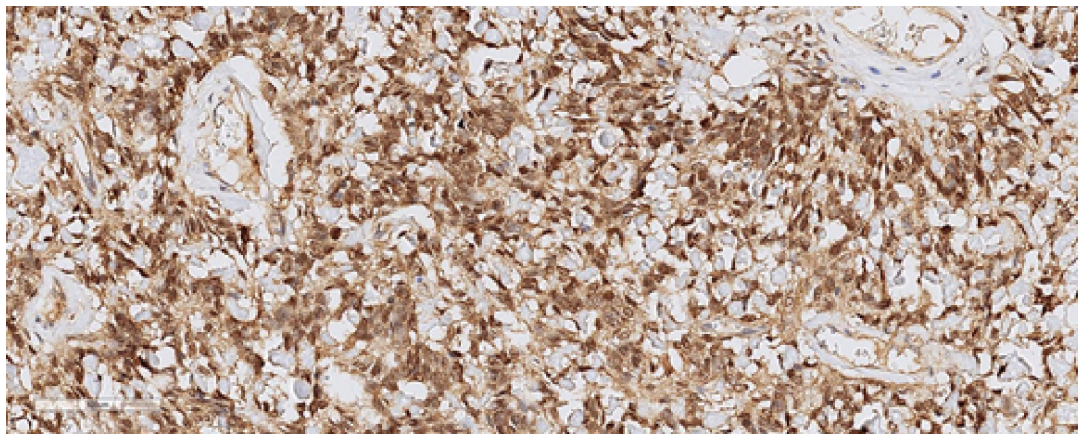


Рис. 4. STAT6 x20 Иммуногистохимическое исследование. Антитело STAT6. Ув. 10
Fig. 4. STAT6 x20 Immunohistochemical study. STAT6 antibody. Magnification 10

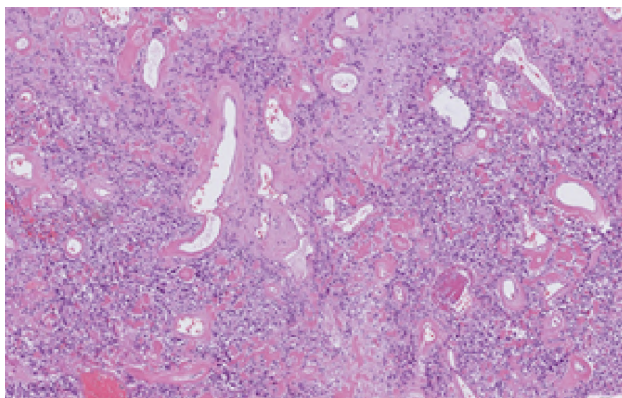


Рис. 5. СФО типичного морфологического строения
Fig. 5. SFT of typical morphological structure

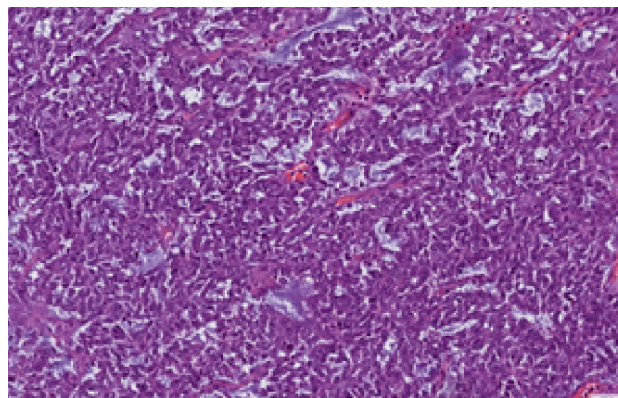


Рис. 6. Очаги дедифференцированного строения
Fig. 6. Foci of dedifferentiated structure

внутренней подвздошной артерии слева. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент переведен из реанимационного отделения в первые сутки после хирургического лечения. Лабораторные анализы без выраженных отклонений в течение всего послеоперационного периода. 07.07.2023 г. удален дренаж из малого таза. 13.07.2023 г. пациенту выполнена контрольная цистография (рис. 3), удален уретральный катетер.

Заключение: Выхода контрастного препарата за пределы стенок не выявлено. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 15-е сутки послеоперационного периода. 10.08.2023 г. амбулаторно пациенту удалены мочеточниковые стенты слева и справа. Было проведено морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование послеоперационного гистологического препарата: ИГХ исследование от 24.08.2023 г.

Заключение: солитарная фиброзная опухоль мягких тканей малого таза высокого риска с дедифференцировкой.

Таким образом, морфологическая картина, гиперэкспрессия STAT6, наличие очагов дедифференцированного строения подтверждают СФО высокого риска с дедифференцировкой.

Пациент оставлен под динамическое наблюдение. 18.09.2023 г. пациент прошел контрольное обследование в объеме КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием (рис. 4).

Заключение: состояние после удаления опухоли таза, регресс обструкции мочевых путей, послеоперационные изменения мочевого пузыря. Данных за рецидив и прогрессирование при сравнении с исследованием от 22.06.2023 не выявлено.

Обсуждение

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) впервые описана Klemperer и Rabin в 1931 г. [11]. Основными сложностями диагностики СФО являются отсутствие специфических симптомов, радиологических проявлений и малая информативность материала при трепан-биопсии образования. Клинические симптомы связаны с местным ростом опухоли, оттеснением и сдавлением окружающих органов, и проявляются нарушениями мочеиспускания и дефекации, болью, пальпируемым опухолевым образованием. Радиологические проявления СФО не отличаются от других забрюшинных опухолей мало-

го таза, и на сегодняшний день не существует специфического трейсера для ПЭТ/КТ. Результаты предоперационной биопсии образования не дают точной морфологической верификации процесса, однако позволяют определить опухолевую группу — опухоли мягких тканей. В нашем клиническом случае последовательно проведены морфологическое, иммуногистохимическое и fish-исследование биопсийного материала, что позволило определить веретеноклеточную опухоль мягких тканей с неопределенным потенциалом злокачественности. В большинстве случаев СФО определяется после хирургического удаления опухоли и проведения последовательных морфологического и ИГХ-исследований. При лечении СФО единственным оптимальным методом лечения является хирургическое вмешательство в объеме радикального удаления опухоли в пределах здоровых тканей. Лучевая и лекарственная противоопухолевая терапия (включая современные иммунопрепараты, таргетные агенты) при данных опухолях не эффективны. Учитывая молодой возраст, характерный для СФО, как правило, местное распространение на соседние структуры, таким пациентам необходимо проводить максимальное обследование на дооперационном этапе (МРТ, КТ, эндоскопические) и тщательно планировать объем хирургического вмешательства для максимально возможного сохранения смежным органов и, следовательно, качества жизни при строгом соблюдении радикальности операции. Во многих случаях удается добиться сохранения функции жизненно важных органов и систем. Лечение данной категории пациентов предпочтительнее осуществлять в специализированных онкологических стационарах с наличием мультидисциплинарной хирургической бригады, с возможностью проведения экспертных патоморфологических, молекулярно-генетических, иммуногистохимических исследований.

Заключение

В нашем клиническом примере представлен случай успешного лечения молодого пациента с сохранением качества жизни и всех физиологических функций: дефекации, мочеиспускания, половой функции. При этом, как было подчеркнуто, выполнена множественная резекция мочевого пузыря с удалением зон, вовлеченных в опухолевый процесс, но с сохранением самого органа (мочевого пузыря). В результате пациенту сохранено естественное мочеиспускание, хотя и меньшем объеме пузыря. Такой подход однозначно имеет предпочтение перед любым из вариантов цистэктомии с внутрикишечным отведением мочи. А резекция предстательной

железы с сохранением иннервации от тазовых сплетений позволила сохранить и эректильную функцию у мужчины 42 лет. Получив стабильный онкологический результат, нам удалось добиться практически исходного качества жизни, несмотря на выполнение операции сверхмассивного объема при размерах опухоли более 20 см и местной ее распространенности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent for the publication of their data.

Участие авторов

Широкоград В.И. — участие в оперативном лечении, научное редактирование;

Измайлов А.А. — участие в оперативном лечении, написание текста, обзор литературы, подготовка статьи;

Лупашко Д.Г. — участие в оперативном лечении;

Москалец М.В. — морфологическая и ИГХ диагностика;

Демидова И.А. — молекулярно-генетическая диагностика.

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

Authors' contributions

Shirokorad V.I. — participated in the surgical treatment and performed the scientific editing;

Izmailov A.A. — participated in the surgical treatment, wrote the article, reviewed publications on the topic of the article, and prepared the article for publication;

Lupashko D.G. — participated in the surgical treatment;

Moskalets M.V. — performed pathomorphology and immunohistochemistry;

Demidova I.A. — performed molecular genetic diagnostics.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gengler C., Guillou L. Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma: evolution of a concept. *Histopathology*. 2006; 48(1): 63-74.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02290.x>.
- Klemperer P., Coleman B.R. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Am J Ind Med*. 1992; 22(1): 1-31.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700220103>.

3. Choi J., Park S.H., Khang S.K., et al. Hemangiopericytomas in the central nervous system: a multicenter study of Korean cases with validation of the usage of STAT6 immunohistochemistry for diagnosis of disease. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(Suppl 5): 954-961.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5414-x>.
4. Fritchie K.J., Jin L., Rubin B.P., et al. NAB2-STAT6 gene fusion in meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumor. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016; 75(3): 263-71.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlv026>.
5. Schweizer L., Koelsche C., Sahn F., et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol*. 2013; 125(5): 651-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1117-6>.
6. Yalcin C.E., Tihan T. Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma dichotomy revisited: a restless family of neoplasms in the CNS. *Adv Anat Pathol*. 2016; 23(2): 104-11.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000103>.
7. England D.M., Hochholzer L., McCarthy M.J. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13(8): 640-58.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-198908000-00003>.
8. Mosquera J.M., Fletcher C.D. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors: a study of 8 cases with a discrete anaplastic component--is this dedifferentiated SFT? *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(9): 1314-21.-DOI: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3181a6cd33>.
9. Collini P., Negri T., Barisella M., et al. High-grade sarcomatous overgrowth in solitary fibrous tumors: a clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(8): 1202-15.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825748f0>.
10. Constantinidou A., Jones R.L., Olmos D., et al. Conventional anthracycline-based chemotherapy has limited efficacy in solitary fibrous tumour. *Acta Oncol*. 2012; 51(4): 550-4.-DOI: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.626450>.
11. Klemperer P., Rabin C.B. Primary neoplasms of the pleura: A report of five cases. *Arch Pathol*. 1931; 11: 385-412.

Поступила в редакцию / Received / 28.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.02.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Валерий Иванович Широкоград / Valerii I. Shirokorad / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>.
 Альберт Аделевич Измайлов / Albert A. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>; Author ID: 57782781700.
 Дмитрий Георгиевич Лупашко / Dmitrii G. Lupashko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9459-9363>.
 Михаил Владиславович Москалец / Mihail V. Moskalets / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-3725-0394>.
 Ирина Анатольевна Демидова / Irina A. Demidova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>.





© Д.А. Гуляев^{1,2}, К.А. Чижова¹, К.А. Сулин¹, И.А. Курносов²,
Л.Б. Митрофанова¹, Н.К. Самочерных¹, В.Ю. Чиркин¹

Влияние экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток у пациентов с глиобластомами на исходы лечения

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

© *Dmitriy A. Gulyaev^{1,2}, Kseniya A. Chizhova¹, Konstantin A. Sulin¹, Ivan A. Kurnosov²,
Liubov B. Mitrophanova¹, Nikita K. Samochernykh¹, Vladislav Yu. Chirkin¹*

Impact of Cancer Stem Cell Markers Expression in Patients with Glioblastoma on Treatment Outcomes

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Введение. Глиобластома представляет собой наиболее злокачественную первичную опухоль головного мозга. Прогрессия и рецидив данного новообразования остаются неизбежными событиями. Считается, что устойчивости к лечению глиобластомы способствуют раковые стволовые клетки (РСК). В настоящее время отсутствует идеальный набор маркеров для точной характеристики РСК, позволяющий спрогнозировать течение заболевания или ответ на лечение. Цель. Изучение отдаленных результатов лечения больных с глиобластомами на основании анализа наличия и степени экспрессии маркеров РСК.

Материалы и методы. У 16 больных с верифицированными глиобластомами Grade 4 (IDH-wildtype) было выполнено тотальное микрохирургическое удаление опухоли. Катамнестическое наблюдение проводилось с марта 2019 по октябрь 2023 г. Средняя общая выживаемость составила $17,0 \pm 10,7$ мес. (Q1-11,3, Q3-22,8), минимально — 4,1 мес., максимально — 36,8 мес. Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи общей выживаемости и маркеров раковых стволовых клеток глиобластомы, таких как Nanog, Nestin, CD133, SOX2, FOXM1 и CD38 %. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты. По результатам корреляционного анализа между экспрессией nanog и общей выживаемостью связь отсутствовала. Слабой тесноты обратная связь была установлена при оценке экспрессии nestin, CD133, CD38 % и общей выживаемости. При оценке связи SOX2 и общей выживаемости была установлена слабой тесноты прямая связь. При оценке FOXM1 и общей выживаемости была установлена умеренной тесноты прямая связь. С помощью метода множественной линейной регрессии была выполнена оценка зависимости общей выживаемости от совокупности маркеров РСК. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,534$, что соответствует заметной связи по шкале Чеддока. Модель не была статистически значимой ($p = 0,725$). Таким

Introduction. Glioblastoma is the most malignant primary brain tumor. Progression and relapse of this neoplasm remain inevitable. Cancer stem cells (CSCs) are thought to contribute to treatment resistance in glioblastoma. Currently, there is no ideal set of markers to accurately characterize CSCs to predict the course of the disease or response to treatment.

Aim. To study the long-term results of treatment of patients with glioblastomas based on the analysis of the presence and degree of expression of CSC markers.

Materials and methods. Total microsurgical tumor removal was performed in 16 patients with verified Grade 4 glioblastoma (IDH-wildtype). Follow-up observation was carried out from March 2019 to October 2023. The average overall survival (OS) was 17.0 ± 10.7 months (Q1-11.3, Q3-22.8), minimum — 4.1 months, maximum — 36.8 months. A correlation analysis of the relationship between OS and glioblastoma cancer stem cell markers such as Nanog, Nestin, CD133, SOX2, FOXM1 and CD38 %, was performed. Statistical analysis was carried out using StatTech v. 3.1.10 (developer — StatTech LLC, Russia).

Results. According to the results of correlation analysis, there was no association between Nanog expression and OS. A weak inverse relationship was found between nestin, CD133 %, CD38 % and OS. A weak direct relationship was established between SOX2 and OS. A moderately strong direct relationship was established between FOXM1 and OS. We assessed the dependence of OS on a set of CSC markers using the multiple linear regression method. The resulting regression model is characterized by a correlation coefficient $r_{xy} = 0.534$, which corresponds to an average regression coefficient on the Chaddock scale. The model was not statistically significant ($p = 0.725$). Thus, the cancer stem cell markers we studied are not predictors for the OS prediction model; statistically significant relationships were not found.

образом, маркеры раковых стволовых клеток, изученные нами, не являются предикторами для модели прогнозирования общей выживаемости, статистически значимые связи установлены не были.

Заключение. Исследование дополнительных маркеров раковых стволовых клеток глиобластомы в целях прогнозирования результатов лечения в клинической практике на настоящий момент нецелесообразно и не влияет на тактику. На сегодня основным доказанным подходом к курации пациентов с глиобластомами является локальный контроль.

Ключевые слова: раковые стволовые клетки; глиобластома; маркеры; исходы лечения

Для цитирования: Гуляев Д.А., Чижова К.А., Сулин К.А., Курносков И.А., Митрофанова Л.Б., Самочерных Н.К., Чиркин В.Ю. Влияние экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток у пациентов с глиобластомами на исходы лечения. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 755-764.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-755-764

✉ Контакты: Курносков Иван Александрович, ivkurnosov@gmail.com

Введение

Глиобластома — наиболее злокачественная первичная опухоль головного мозга, в основе онкогенеза которой лежат сложные динамические процессы клеточного деления с большим количеством регуляторных молекулярных механизмов и сигнальных каскадов, являющихся отражением природы агрессивного, высоко инвазивного, быстро растущего новообразования [1]. Несмотря на то, что протокол лечения глиобластом был сформулирован 18 лет назад, прогрессия и рецидив остаются неизбежными событиями, со средней общей выживаемостью менее 15 мес., делая эту опухоль одной из основных нерешенных проблем в нейроонкологии [2]. Значительный интерес представляют механизмы резистентности опухоли к хирургическому лечению и адьювантным методикам, которые могут дать представление о новых путях решения этой проблемы.

Считается, что устойчивости к лечению данного вида неоплазм способствуют раковые стволовые клетки глиобластомы (РСК), отвечающие за инициацию, поддержание жизнедеятельности и рецидив опухоли [3]. Впервые они были выявлены Т. Ignatova и соавт. в 2002 г. Данная работа произвела революцию в области исследований рака, формулируя новые парадигмы относительно происхождения, характеристик этих клеток и участия их в онкогенезе глиобластомы [4].

Все вышеперечисленное обуславливает ежегодное увеличение количества исследований на данную тему. Полученные результаты весьма разнородны и противоречивы [5, 6]. Отчасти это объясняется отсутствием в настоящее время идеального набора маркеров для точной характеристики РСК, позволяющих спрогнозировать течение заболевания или ответ на лечение.

Таким образом, изучение влияния маркеров РСК глиобластомы на исходы лечения после

Conclusion. The study of glioblastoma markers in CSCs to predict treatment outcome is currently impractical and has no impact on treatment. Today, the main proven approach to treating patients with glioblastoma is local tumor control.

Keywords: cancer stem cells; glioblastoma; markers; treatment outcomes

For Citation: Dmitriy A. Gulyaev, Kseniya A. Chizhova, Konstantin A. Sulin, Ivan A. Kurnosov, Liubov B. Mitrophanova, Nikita K. Samochernykh, Vladislav Yu. Chirkin. Impact of cancer stem cell markers expression in patients with glioblastoma on treatment outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 755-764. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-755-764

хирургической резекции представляет собой актуальную проблему, решение которой может способствовать наиболее адекватному оказанию помощи данным больным. Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов лечения больных с глиобластомами на основании анализа наличия и степени экспрессии маркеров РСК.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование были включены 35 пациентов с верифицированными глиобластомами Grade 4 (IDH-wildtype), проходивших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с апреля 2019 по январь 2021 г. Всем больным выполнялось микрохирургическое удаление опухоли. У 16 больных объем вмешательства был расценен как тотальная резекция. Ранее нами был проведен морфологический и иммуногистохимический анализ гистологических препаратов радикально оперированных пациентов с последующей оценкой корреляций между маркерами [7]. В дальнейшем катамнез собран у 100 % больных. Все больные получили адьювантную химиолучевую терапию и последующую химиотерапию в монорежиме по протоколу Stupp. Катамнестическое наблюдение за исследуемой когортой проводилось с марта 2019 по октябрь 2023 г. Распределение по полу было сопоставимым — 9 женщин (56,2 %) и 7 мужчин (43,8 %). Средний возраст больных составил 60 ± 13 лет (95 % ДИ 53–67). Средняя общая выживаемость составила $17,0 \pm 10,7$ мес. (Q1-11,3, Q3-22,8), минимально — 4,1 мес., максимально — 36,8 мес.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных

долей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. 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). В табл. 1 указаны характеристики исследуемых маркеров.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи общей выживаемости и экспрессии

маркеров раковых стволовых клеток глиобластомы, результаты представлены в табл. 2.

При оценке связи экспрессии *nanog* и общей выживаемости связь отсутствовала.

Наблюдаемая зависимость *nanog* от общей выживаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Nanog}} = -0,221 \times X_{\text{Общая выживаемость}} + 21,821$$

На рис. 1 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость маркера *nanog* от общей выживаемости. При увеличении общей выживаемости на 1 месяц следует ожидать уменьшение *nanog* на 0,221 %. Полученная модель объясняет 0,7 % наблюдаемой дисперсии *nanog*.

При оценке связи экспрессии *nestin* и общей выживаемости была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость *nestin* от общей выживаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Nestin}} = -0,385 \times X_{\text{Общая выживаемость}} + 58,942$$

На рис. 2 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость маркера *nestin* от общей выживаемости. При увеличении общей выживаемости на 1 месяц следует ожидать уменьшение *nestin* на 0,385 %. Полученная модель объясняет 1,1 % наблюдаемой дисперсии *nestin*.

При оценке связи экспрессии CD133 и общей выживаемости была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость

Таблица 1. Описательная статистика изучаемых маркеров

Table 1. Descriptive statistics of the studied markers

Показатели	M ± SD / Me	95 % ДИ / Q1–Q3	n	min	max
Nanog, Me (%)	0	0–31	16	0	100
Nestin, Me (%)	65	18–82	16	0	100
CD133, Me (%)	1	0–6	16	0	90
SOX2, M ± SD (%)	87 ± 10	82–92	16	70	100
CD38 %, Me	2	0–21	16	0	90
FOXM1, Me (%)	10	0–55	16	0	100

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи общей выживаемости и экспрессии маркеров раковых стволовых клеток глиобластомы

Table 2. Results of correlation analysis of the relationship between OS and glioblastoma cancer stem cell markers

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	гху / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Общая выживаемость – Nanogp	0,055	Нет связи	0,840
Общая выживаемость – Nestinp	-0,230	Слабая	0,391
Общая выживаемость – CD133p	-0,185	Слабая	0,493
Общая выживаемость – SOX2 (гху)	0,237	Слабая	0,378
Общая выживаемость – CD38 %p	-0,246	Слабая	0,359
Общая выживаемость – FOXM1p	0,408	Умеренная	0,117

CD133 от общей выживаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{CD133} = 0,465 \times X_{\text{Общая выживаемость}} + 8,004$$

На рис. 3 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость CD133 от общей выживаемости. При увеличении общей выживаемости на 1 месяц следует ожидать увеличение CD133 на 0,465 %. Полученная модель объясняет 2,6 % наблюдаемой дисперсии CD133.

При оценке связи экспрессии SOX2 и общей выживаемости была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость SOX2 от общей выживаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{SOX2} = 0,213 \times X_{\text{Общая выживаемость}} + 83,561$$

На рис. 4 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость SOX2 от общей выживаемости. При увеличении общей выживаемости на 1 месяц следует ожидать увеличение SOX2 на 0,213 %. Полученная модель объясняет 5,6 % наблюдаемой дисперсии SOX2.

При оценке связи показателя CD38 и общей выживаемости была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость CD38 % от общей выживаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{CD38 \%} = -0,009 \times X_{\text{Общая выживаемость}} + 17,154$$

На рис. 5 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость CD38 от общей выживаемости. При увеличении общей выживаемости на 1 месяцев следует ожидать уменьшение показателя CD38 % на 0,009. Полученная модель объясняет 0,0 % наблюдаемой дисперсии CD38.

При оценке связи экспрессии FOXM1 и общей выживаемости была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость FOXM1 от общей выживаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{FOXM1} = 1,281 \times X_{\text{Общая выживаемость}} + 6,168$$

На рис. 6 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость маркера FOXM1 от общей выживаемости. При увеличении общей выживаемости на 1 мес. следует ожидать увеличение FOXM1 на 1,281 %. Полученная модель объясняет 13,2 % наблюдаемой дисперсии FOXM1.

Оценка зависимости общей выживаемости от количественных факторов была выполнена с помощью метода множественной линейной регрессии, результаты представлены в табл. 3. Число наблюдений составило 16.

Наблюдаемая зависимость общей выживаемости от экспрессии nanog, nestin, CD133, SOX2, CD38 %, FOXM1 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Общая выживаемость}} = 11,662 - 0,134X_{\text{Nanog}} - 0,091X_{\text{Nestin}} + 0,022X_{\text{CD133}} + 0,106X_{\text{SOX2}} - 0,067X_{\text{CD38 \%}} + 0,146X_{\text{FOXM1}}$$

где Y — величина общей выживаемости, X_{Nanog} — Nanog (%), X_{Nestin} — Nestin (%), X_{CD133} — CD133 (%), X_{SOX2} — SOX2 (%), $X_{\text{CD38 \%}}$ — CD38 %, X_{FOXM1} — FOXM1 (%)

При увеличении nanog на 1 %. следует ожидать уменьшение общей выживаемости на 0,134 мес., при увеличении nestin на 1 %. следует ожидать уменьшение общей выживаемости на 0,091 мес., при увеличении CD133 на 1 %. следует ожидать увеличение общей выживаемости на 0,022 мес., при увеличении SOX2 на 1 %. следует ожидать увеличение общей выживаемости на 0,106 мес., при увеличении CD38 % на 1 % следует ожидать уменьшение общей выживаемости на 0,067 мес., при увеличении FOXM1 на 1 %. следует ожидать увеличение общей выживаемости на 0,146 мес.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,534$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель не была статистически значимой ($p = 0,725$). Полученная модель объясняет 28,6 % наблюдаемой дисперсии общей выживаемости.

Таблица 3. Анализ общей выживаемости в зависимости от экспрессии nanog, nestin, CD133, SOX2, CD38, FOXM1, см. Приложение на сайте

Table 3. Analysis of OS based on the expression of nanog, nestin, CD133, SOX2, CD38, FOXM1, see Appendix on the website

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	11,662	39,308	0,297	0,773
Nanog	-0,134	0,141	-0,953	0,365
Nestin	-0,091	0,119	-0,766	0,463
CD133	0,022	0,138	0,156	0,879
SOX2	0,106	0,481	0,221	0,830
CD38 %	-0,067	0,131	-0,511	0,621
FOXM1	0,146	0,126	1,164	0,275

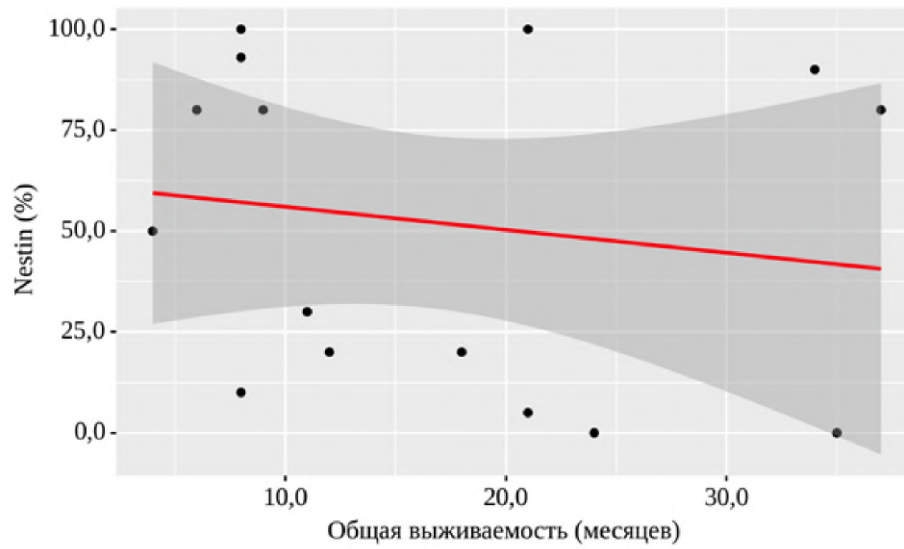


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость panog от общей выживаемости
 Fig. 1. Graph of the regression function characterizing the dependence of panog on OS

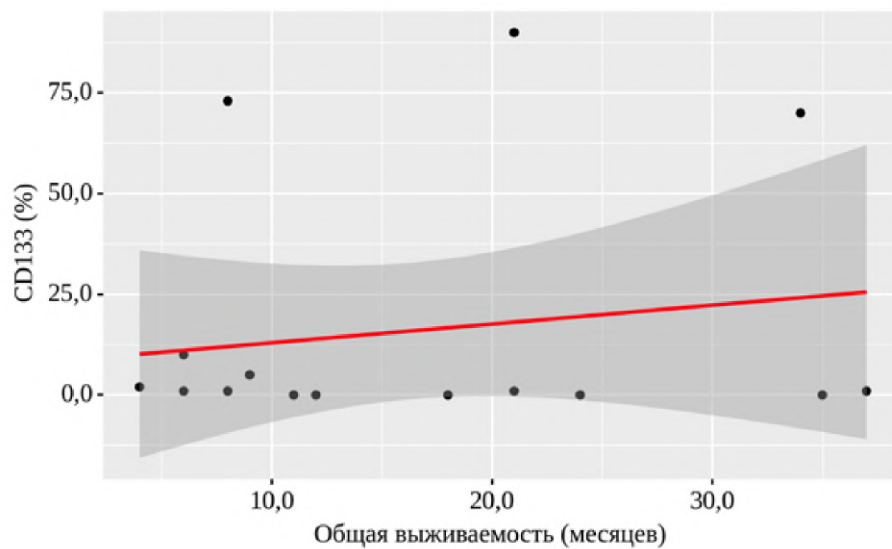


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость nestin от общей выживаемости
 Fig. 2. Graph of the regression function characterizing the dependence of nestin on OS

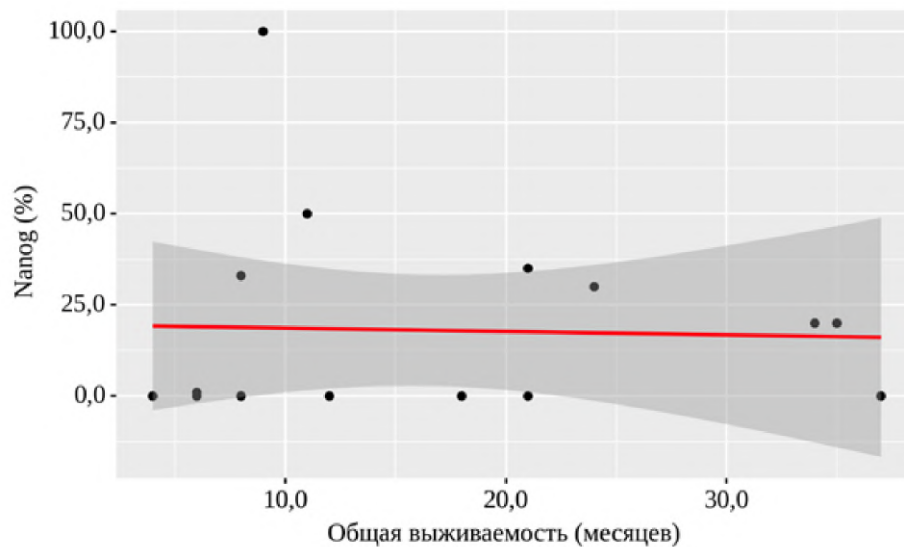


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость CD133 от общей выживаемости
 Fig. 3. Graph of the regression function characterizing the dependence of CD133 on OS

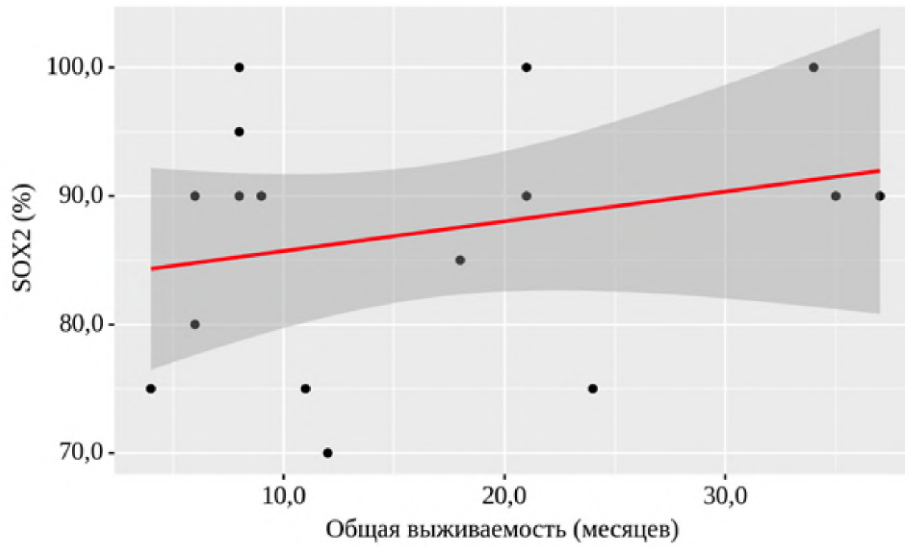


Рис. 4. График регрессионной функции, характеризующий зависимость SOX2 от общей выживаемости
Fig. 4. Graph of the regression function characterizing the dependence of SOX2 on OS

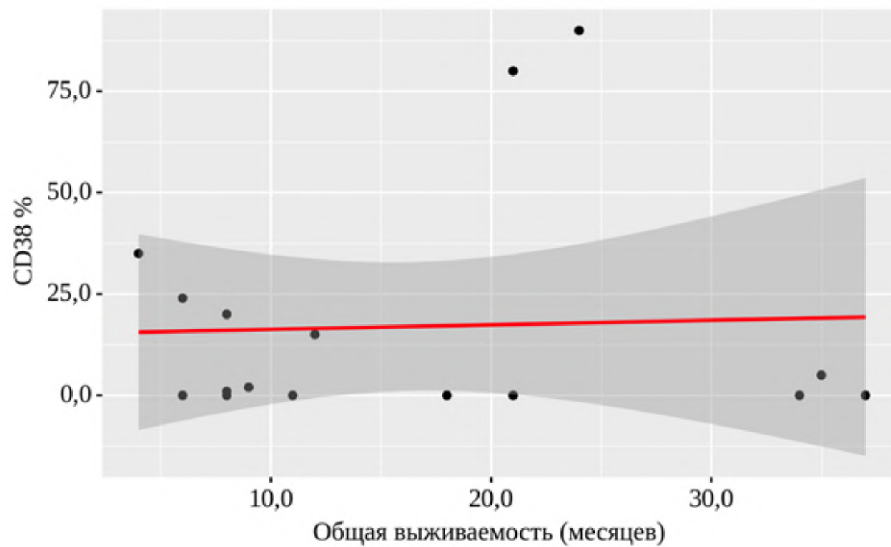


Рис. 5. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя CD38 от общей выживаемости, см. Приложение на сайте
Fig. 5. Graph of the regression function characterizing the dependence of the CD38 marker on OS, see Appendix on the website

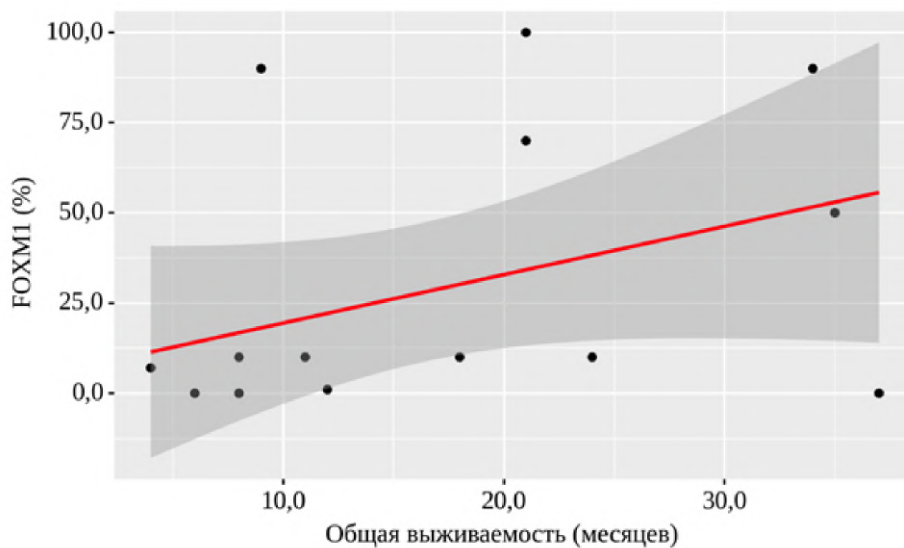


Рис. 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость FOXM1 от общей выживаемости, см. Приложение на сайте
Fig. 6. Graph of the regression function characterizing the dependence of FOXM1 on OS, see Appendix on the website

Маркеры раковых стволовых клеток, изученные нами, не являются предикторами для модели прогнозирования общей выживаемости, статистически значимые связи установлены не были.

Обсуждение

Накопление доказательств существования небольшой популяции стволовых клеток, способных привести к росту глиобластомы, привело к теории, что неизбежный рецидив глиобластомы обусловлен сохранением этих клеток, несмотря на мультимодальное лечение. Широкий спектр клинических исследований посвящен механизмам действия предполагаемых маркеров РСК и связанных с ними особенностей в опухолях, а также их прогностическому значению [6]. Последние, как правило, основываются на небольших когортах пациентов и зачастую фокусируются только на одном или двух маркерах. Результаты подтверждают их взаимосвязь с биологическими особенностями поведения глиобластомы, но в том, что касается их влияния на клинический исход, однозначное мнение отсутствует.

Первым маркером, используемым для идентификации РСК в опухолях головного мозга, был CD133 (также известный как Prominin-1). Несмотря на то, что CD133 тесно связан со стволовыми клетками, остаются споры о его пригодности в качестве маркера РСК, поскольку он частично гликозилируется, что приводит к маскировке необходимого для выявления эпитопа AC133 [8]. Кроме того, Barrantes-Freer и соавт. установили, что уровень экспрессии CD133 на поверхности РСК изменяется в течение клеточного цикла. Таким образом, этот маркер является критерием определенных стадий деления, а не статичным показателем. Это подтверждается и другими фактами: ранее считалось, что только CD133+ клетки способны вызывать рост опухоли *in vivo* и *in vitro*, но позже оказалось, что трансплантация клеток CD133-отрицательной глиомы также может приводить к образованию опухолей, содержащих долю CD133-положительных опухолевых клеток. Исследования относительно корреляции между уровнем экспрессии CD133 и продолжительностью жизни больных с глиомами многочисленны и весьма различны по результатам. Так, по данным Nan и соавт., пациенты с CD133+ имели меньший безрецидивный период, чем пациенты с отсутствием экспрессии [9]. С другой стороны, в крупном исследовании, включающем 433 больных, Dahlrot и соавт. пришли к выводу, что общая выживаемость и степень злокачественности не коррелируют со статусом экспрессии CD133 в глиомах. Таким образом, в контексте противоречивых

сообщений относительно корреляции между уровнем экспрессии CD133 с выживаемостью и безрецидивным периодом, кажется обоснованным считать указанный маркер ненадежным для диагностики и прогнозирования течения заболевания. Однако все же нам представляется разумным связывать агрессивность глиобластомы с количеством экспрессируемого CD133 в частных случаях субвентрикулярно расположенных опухолей (Ю.С. Лахина) [10].

Nanog — фактор транскрипции, названный в честь источника молодости в кельтской мифологии Tir Nan Og. Он контролирует множество генов, участвуя в регуляции и поддержании пула эмбриональных стволовых клеток [11]. Ранее было установлено, что Nanog является поверхностным маркером РСК в опухолях, включая глиомы, и его степень экспрессии коррелирует с полом, глубиной инфильтрации и степенью злокачественности [9]. Однако несмотря на это, Bien-Möller и соавт., анализируя корреляцию уровня экспрессии Nanog с общей выживаемостью у пациентов с глиобластомами, не обнаружили статистически значимой взаимосвязи [2]. Это небезынтересно и в контексте того, что в данном исследовании не проводился анализ экспрессии IDH, а, следовательно, астроцитомы Grade 4, являясь опухолями более благоприятными в прогностическом плане, также не показали корреляции с этим маркером, что указывает на неоднозначность использования данного фактора в принципе. Fawzy и соавт., помимо Nanog, оценивали еще и SOX2, при этом регрессионный анализ также показал отсутствие зависимости между степенью экспрессии этих маркеров и общей выживаемостью пациентов с глиобластомами [12].

Упомянутый фактор транскрипции SOX2 является наиболее изученным среди факторов семейства SOX, повышенная экспрессия которого в глиобластоме опосредует подвижность клеток опухоли и ее инвазивность [13]. Аналогично другим маркерам, результаты исследований его влияния на прогноз весьма разнообразны. Так, по данным Mansouri, высокий уровень экспрессии SOX2 связан с более неблагоприятным прогнозом. Результаты, схожие с нашими, получили Alameda и соавт., SOX2 слабо коррелирует с выживаемостью, но при использовании метода множественной линейной регрессии связь отсутствовала [14]. С другой стороны, Cox и соавт. выявили, что 3-кратное увеличение экспрессии SOX2 в РСК глиобластомы уменьшает их способность делиться. Интересно, что SOX2 экспрессировался во всех наших случаях подавляющим большинством клеток. Этот результат свидетельствует о том, что уровень экспрессии SOX2 не является предиктором агрессивности

глиобластомы, а скорее регулируется опухолевыми клетками в зависимости от этапа развития опухоли.

Следующий интересующий нас маркер — FOXM1. Белки семейства Forkhead box (Fox) — группа факторов транскрипции. Подсемейство FOXM1 имеет только один член, FOXM1, который экспрессируется на протяжении всего клеточного цикла деления, выполняя большое количество функций: облегчает вход в фазу S, стимулирует транскрипцию генов, которые регулируют контрольные точки G1/S, G2/M, облегчает сборку митотического веретена и как следствие, играет значительную роль в ключевых фазах клеточного цикла. Напротив, аномальная регуляция FOXM1 влияет на миграцию клеток, ангиогенез, инвазию, обновление стволовых клеток и восстановление повреждений ДНК, в конечном счете способствуя инициации, прогрессированию, ангиогенезу, метастазированию и лекарственной устойчивости опухолей [15]. FOXM1 участвует в регуляции других маркеров РСК — было обнаружено, что снижение экспрессии FOXM1 предшествует снижению экспрессии Oct4 и Nanog. С другой стороны, чрезмерная экспрессия только FOXM1 активирует экспрессию Oct4, Nanog и SOX2 в дифференцированных клетках [15]. Эти данные подчеркивают регуляторную роль FOXM1 в плюрипотентности и поддержании пула стволовых клеток, что также подвергает сомнению возможность использования этого фактора транскрипции как предиктора выживаемости.

Еще один маркер РСК — Nestin — белок, принадлежащий к VI классу промежуточных монофиламентов, вырабатываемый в стволовых клетках ЦНС млекопитающих во время развития и последовательно заменяющийся другими монофиламентами. Его ассоциация с глиомами высокой степени злокачественности, более продолжительной общей выживаемостью и безрецидивным периодом ранее была подтверждена несколькими исследованиями [16]. Однако, как и в случае с остальными маркерами, у пациентов с глиобластомами все не так однозначно. Так, Chinnaiyan и соавт., оценивая довольно крупную выборку из 153 образцов глиобластом, не обнаружили взаимосвязи со степенью экспрессии Nestin и общей выживаемостью. Авторы также отметили, что несмотря на общий высокий уровень содержания этого пептида, окрашивание образцов было весьма разнородно, при этом часть из них его вообще не экспрессировала [17]. Представленные данные согласуются с нашими и не подтверждают прогностическое значение Nestin у больных с глиобластомами.

Последний маркер, который мы анализировали в контексте влияния на исходы лечения, был CD38, трансмембранный гликопротеин,

экспрессирующийся в микроглие в структуре глиобластомы [18]. Как показало экспериментальное исследование Levy и соавт., у мышей с имплантированной глиобластомой и дефицитом CD38 была значительно снижена скорость роста опухоли и умеренно увеличена средняя выживаемость, по сравнению с мышами с нормальным содержанием этого маркера (25 против 23 дней, $p = 0,03$). В нашем исследовании взаимосвязи между этим маркером и общей выживаемостью в многофакторном регрессионном анализе установить не удалось.

Примечательно, что даже относительно новая концепция опухолевых стволовых клеток динамично меняется. Ранние гипотезы предполагали, что онкогенные мутации в нормальных нервных стволовых клетках являются ключевым событием в развитии глиобластомы — это представление предполагает строго иерархическую, однонаправленную клеточную пролиферацию. Учитывая гетерогенность глиобластомы, альтернативная гипотеза объясняет происхождение РСК из зрелых глиальных клеток путем дедифференцировки и обретения свойств, делающих их похожими на стволовые [1, 6, 19–21]. Наряду с этим важным представляются недавние исследования, которые представляют глиобластома не как единую солидную опухоль, а скорее как мозаику — эта опухоль вероятнее всего включает в себя несколько рядом расположенных злокачественных глиом, которые взаимодействуют друг с другом и представляют собой целостное новообразование. Каждая из этих отдельных опухолей населена различными опухолевыми клетками, которые, хотя соответствуют функциональному определению РСК, тем не менее различны по рядам молекулярных и гистологических показателей [8]. Вышеуказанное предрасполагает к тому, что маркеры РСК не являются надежными критериями для оценки выживаемости ввиду своей неоднородности, различного состава и уровня экспрессии в зависимости от линии происхождения.

Вопреки тому, что по результатам ранее проведенного нами корреляционного анализа у исследуемой когорты больных было установлено наличие статистически значимых связей между экспрессией Nestin и CD133, FOXM1 и NANOG, Nestin и CD38 — новые полученные нами данные позволяют предположить, что эти взаимосвязи являются не статичными показателями, а лишь вариантом взаимодействия маркеров в данных конкретных опухолях у конкретных больных [7]. По результатам сформированной прогностической модели, характеризующей зависимость общей выживаемости у пациентов с глиобластомами IDH-wildtype от степени экспрессии маркеров РСК, разработанной с помощью метода множественной линейной регрессии, ни один из них

не являлся предиктором худшего исхода. Оценка экспрессии каждого маркера по отдельности бесполезна и не приводит к значимым результатам у пациентов с глиобластомами, что, в свою очередь, делает бесперспективным использование целого ряда таргетных препаратов. Это же подтверждается многофакторным анализом: хотя вышеуказанные маркеры являются значимыми в онкогенезе глиобластом, их роль в прогнозе заболевания нами не подтверждена.

Именно молекулярно-генетические особенности глиобластомы, ранее называвшейся первичной, обосновали формирование новой классификационной подгруппы первичных опухолей головного мозга в последней, пятой классификации опухолей центральной нервной системы WHO 2021, куда вошла только эта единственная опухоль. Онкогенез и прогрессия глиобластомы — плюрипотентный, не до конца изученный процесс со множеством сигнальных путей, эффективное блокирование которых на современном этапе вряд ли возможно. Отсюда следует, что наиболее эффективным для продления жизни больных с этими новообразованиями были и остаются максимально безопасная резекция с последующей химиолучевой терапией.

Заключение

Несмотря на стремительное накопление научных знаний о биологических особенностях возникновения и развития глиобластомы, возрастающего количества исследований о стволовых клетках глиом и их маркеров, остается открытым вопрос об эффективном применении этих знаний в лечении данной когорты больных. Одной из причин, способствующих этой неудаче, является сложная коммуникационная сеть предполагаемых биомаркеров стволовых клеток глиобластомы, их неоднородность и изменчивость. Поэтому, с нашей точки зрения, исследование дополнительных маркеров раковых стволовых клеток глиобластомы в целях прогнозирования результатов лечения на настоящий момент в клинической практике нецелесообразно и не влияет на тактику. На сегодня основным доказанным подходом к курации пациентов с глиобластомами является локальный контроль в виде максимально возможной резекции. Роль последующей химиолучевой терапии ввиду таких изменчивых условий дискуссионна.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты под-

писывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Чижова К.А. — сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи;

Гуляев Д.А. — дизайн и концепция исследования с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование статьи.

Сулин К.А., Курносов И.А., Чиркин В.Ю. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; научное редактирование статьи;

Митрофанова Л.Б. — непосредственная реализация морфологического и иммуногистохимического исследования в данной работе, научное редактирование статьи;

Самочерных Н. К. — поиск и анализ источников литературы, научное редактирование статьи.

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

Authors' contributions

Chizhova K.A. — collected the material, conducted the literature search and analysis, and drafted the manuscript;

Gulyaev D.A. — designed the research and developed the concept, contributing significant intellectual content, and carried out scientific editing of the article;

Sulin K.A., Kurnosov I.A., Chirkin V.Yu. — performed a critical revision, contributing significant intellectual content, and carried out scientific editing of the article;

Mitrophanova L.B. — directly implemented the morphological and immunohistochemical research for this work and carried out scientific editing of the article;

Samochemnykh N.K. — conducted the literature search and analysis and carried out scientific editing of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Biserova K., Jakovlevs A., Uljanovs R., et al. Cancer stem cells: significance in origin, pathogenesis and treatment of glioblastoma. *Cells*. 2021; 10(3): 621.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030621>.
2. Bien-Möller S., Balz E., Herzog S., et al. Association of glioblastoma multiforme stem cell characteristics, differentiation, and microglia marker genes with patient survival. *Stem Cells Int*. 2018.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9628289>.
3. Wallenborn M., Xu L.X., Kirsten H., et al. Molecular analyses of glioblastoma stem-like cells and glioblastoma tissue. *PLoS ONE*. 2020; 15(7): e0234986.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234986>.
4. Ignatova T., Kukulov V., Laymell E., et al. Human Cortical Glial Tumors Contain Neural Stem-like Cells Expressing

- Astroglial and Neuronal Markers in vitro. *Glia*. 2002; 39(3): 193-206.-DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.10094>.
5. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., et al. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(4): 59-66.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66>. [Prokudin M.Yu., Martynov B.V., Svistov D.V., et al. Genetic biomarkers of glial brain tumors: IDH1 and IDH2 mutations. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(4): 59-66.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66>. (In Rus)].
 6. Almenglo C., Saamano P., Fraga M., et al. From neural stem cells to glioblastoma: a natural history of GBM recapitulated in vitro. *J Cell Physiol*. 2021; 236(11): 7390-7404.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.30409>.
 7. Сулин КА, Гальковский БЭ, Петров АА, et al. Иммуногистохимическое выявление маркеров стволовых клеток, факторов транскрипции и PD-L1 в злокачественных глиомах взрослых пациентов. *Гены и клетки*. 2021; 16(4): 6-14. [Sulin KA, Galkovsky BE, Petrov AA, et al. Immunohistochemical detection of stem cell markers, transcription factors and PD-L1 in malignant gliomas in adult patients. *Genes & Cells*. 2021; 16(4): 6-14. (In Rus)].
 8. Brown D.V., Filiz G., Daniel P.M., et al. Expression of CD133 and CD44 in glioblastoma stem cells correlates with cell proliferation, phenotype stability and intra-tumor heterogeneity. *PLoS ONE*. 2017; 12(2).-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172791>.
 9. Liang C., Zhao T., Ge H., et al. The clinicopathological and prognostic value of nanog in human gastrointestinal luminal cancer: a meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2018; 53: 193-200.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.03.050>.
 10. Гальковский Б.Э., Митрофанова Л.Б., Лахина Ю.С., et al. Иммуногистохимическое исследование белков Prox1, CD133 и CD38 в глиобластомах вентрикулярно-субвентрикулярной зоны и их влияние на продолжительность жизни пациентов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2020; 27(1): 75-85.-DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85>. [Galkovsky BE, Mitrophanova LB, Lakhina IS, et al. Immunohistochemical study of proteins Prox1, CD133 and CD38 in glioblastomas of the ventricular-subventricular zone and their effect on the life expectancy of patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020; 27(1): 75-85.-DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85>. (In Rus)].
 11. Runtu F., Ichwan S., Wanandi S.I., et al. Evaluating the potential of NANOG as a glioma malignancy biomarker. *J Phys Conf Ser*. 2018; 1073: 032057.-DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1073/3/032057>.
 12. Fawzy M.S., Badran D.I., Al Ageeli E., et al. Longevity-related gene transcriptomic signature in glioblastoma multiforme. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 1-12.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8753063>.
 13. Krol I., Castro-Giner F., Maurer M., et al. Detection of circulating tumour cell clusters in human glioblastoma. *Br J Cancer*. 2018; 119(4): 487-491.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0186-7>.
 14. Alameda F., Velarde J.M., Carrato C., et al. Prognostic value of stem cell markers in glioblastoma. *Biomarkers*. 2019; 24(7): 677-683.-DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1652345>.
 15. Sher G., Masoodi T., Patil K., et al. Dysregulated FOXM1 signaling in the regulation of cancer stem cells. *Semin Cancer Biol*. 2022; 86(3): 107-121.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.07.009>.
 16. Wang Q., Wu H., Hu J., et al. Nestin is required for spindle assembly and cell cycle progression in glioblastoma cells. *Mol Cancer Res MCR*. 2021; 19(10): 1651-1665.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0994>.
 17. Donglai L., Lin L., Zongtao H., et al. Nestin expression is associated with poor clinicopathological features and prognosis in glioma patients: an association study and meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(1): 727-735.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9689-5>.
 18. Aulakh S., Manna A., Schiapparelli P., et al. EXTH-06. CD38-targeted therapy in glioblastoma. *Neuro-Oncol*. 2018; 20(6): vi86.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy148.355>.
 19. Мерабишвили В.М., Кеннет К., Вальков М.Ю., et al. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(5): 489-499.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-5-489-499>. [Merabishvili V.M., Kenneth K., Valkov M.Y., Dyachenko A.A. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the brain (C71). Population-based study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2020; 66(5): 489-499.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-5-489-499>. (In Rus)].
 20. Mauffrey P., Tchitchek N., Barroca V., et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature*. 2019; 569(7758): 672-678.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1219-y>.
 21. Azzarelli R., Simons B.D., Philpott A. The developmental origin of brain tumours: A cellular and molecular framework. *Dev Camb Engl*. 2018; 145(10): dev162693.-DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.162693>.

Поступила в редакцию / Received / 15.12.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Ксения Александровна Чиждова / Kseniya A. Chizhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>.
 Дмитрий Александрович Гуляев / Dmitry A. Gulyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>.
 Константин Андреевич Сулин / Konstantin A. Sulin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6794-2420>.
 Иван Александрович Курносков / Ivan A. Kurnosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>.
 Любовь Борисовна Митрофанова / Lyubov B. Mitrophanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>.
 Никита Константинович Самочерных / Nikita K. Samochernykh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6138-3055>.
 Владислав Юрьевич Чиркин / Vladislav Yu. Chirkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1131>.





© Е.В. Ткаченко¹, С.Л. Семенов², Д.Г. Бартечев^{3,4}, С.В. Кондратьев¹,
О.Д. Типисова⁵

Значение экспертизы качества медицинской помощи, проведенной в системе обязательного медицинского страхования, в медицинских спорах (на примере онкологической помощи)

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

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Адвокатское бюро «ОНЕГИН Групп-медицинская адвокатура», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena V. Tkachenko¹, Sergey L. Semenov², Dmitry G. Bartenev^{3,4}, Sergey V. Kondratev¹,
Oksana D. Tipisova⁵

Quality Assessment in Medical Care Provided under the Russia's Obligatory Medical Insurance System in Medical Disputes (A Case Study of Oncological Care)

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

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴ONEGIN Group Medical Law Office, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Экспертиза качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования не только выступает важным инструментом выявления дефектов на различных этапах оказания медицинской помощи, но и в некоторых случаях открывает пациентам или их родственникам потенциальные возможности предъявления юридических претензий к медицинской организации. Соответственно, экспертизу качества медицинской помощи не следует рассматривать исключительно как экономический инструмент воздействия на медицинскую организацию, т. к. оценка эксперта качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования может стать одним из доказательств в медицинских спорах и, следовательно, основанием для привлечения медицинской организации или медицинского работника к ответственности. Понимание процедуры и правовых последствий экспертизы качества медицинской помощи позволяет медицинской организации оценить потенциальные юридические издержки, своевременно оспорить результаты экспертизы, выстроить содержательный диалог с экспертом и избежать тем самым серьезных издержек в спорах с пациентами.

Ключевые слова: экспертиза качества медицинской помощи; медицинские судебные споры; оспаривание экспертных заключений

Для цитирования: Ткаченко Е.В., Семенов С.Л., Бартечев Д.Г., Кондратьев С.В., Типисова О.Д. Значение экс-

The quality assessment of medical care within the framework of obligatory medical insurance serves not only as an important tool for identifying defects at various stages of medical care provision but also, in some cases, opens up potential opportunities for patients or their relatives to file legal claims against health care providers. Therefore, the quality assessment of medical care should not be viewed solely as an economic tool for influencing medical organizations. The expert evaluation of medical care quality within the obligatory medical insurance system can become evidence in medical disputes and, consequently, a basis for holding a medical organization or healthcare worker legally accountable. Understanding the procedure and legal consequences of medical care quality assessment enables medical organizations to evaluate potential legal expenses, timely contest the assessment results, engage in meaningful dialogue with the expert, and thereby avoid significant costs in disputes with patients.

Keywords: quality assessment in medical care; medical malpractice cases; medical litigation; challenging expert testimony

For Citation: Elena V. Tkachenko, Dmitry G. Bartenev, Sergey V. Kondratev, Oksana D. Tipisova, Sergey L. Se-

пертизы качества медицинской помощи, проведенной в системе обязательного медицинского страхования, в медицинских спорах (на примере онкологической помощи). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 765-774.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-765-774

menov. Quality assessment in medical care provided under the russia's obligatory medical insurance system in medical disputes (a case study of oncological care). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 765-774. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-765-774

✉ Контакты: Ткаченко Елена Викторовна, otd-13@niioncologii.ru

Введение

Онкология является одним из самых прогрессивных и стремительно развивающихся направлений современной медицины. В то же время лечение онкологических заболеваний имеет особую социальную значимость, поскольку сопряжено со значительными финансовыми издержками для государства, что, в свою очередь, требует контроля эффективности оказания медицинской помощи со стороны страховщиков — страховых медицинских организаций.

Экспертиза качества медицинской помощи как предусмотренный законом механизм оценки оказанной медицинской помощи с точки зрения её своевременности, правильности методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, а также степени достижения запланированного результата¹, позволяет не только оценить нарушения в конкретном случае лечения онкологической патологии, но и выявить круг нерешенных вопросов как в работе системы здравоохранения, так и врачей-экспертов и специалистов в области юриспруденции.

Несмотря на то, что с точки зрения закона экспертиза качества медицинской помощи имеет своей основной целью выявление недостатков лечения пациента с точки зрения исполнения медицинской организацией своих обязательств перед страховой компанией, установление дефектов оказания медицинской помощи, по результатам экспертизы качества медицинской помощи, открывает возможности для самих пациентов и их законных представителей для отстаивания своих прав и предъявления имущественных требований, в связи с получением медицинских услуг бесплатно, в рамках обязательного медицинского страхования.

Рассмотрение правовых последствий признания ненадлежащим качества медицинской помощи является актуальной темой, в связи с возросшим объемом медицинских экспертиз, проводимых по профилю онкология, а также существенным размером финансовых санкций со стороны страховых медицинских организаций. Не менее значимыми являются последствия в виде возможных исков в отношении медицинских организаций, а также риски применения санкций уголовно-правового характера к конкретному медицинскому работнику, оказавшему

медицинскую услугу ненадлежащего качества. Целью данной дискуссионной статьи является рассмотрение правовых последствий признания оказанной медицинской помощи ненадлежащей, а также определение алгоритма действий как медицинской организации, так и лица, получившего услугу ненадлежащего качества.

Общие вопросы

Экспертиза качества медицинской помощи регулируется Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ², Федеральным законом «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ³, а также принятыми на их основании подзаконными актами.

Порядок и критерии экспертизы качества оказания медицинской помощи в контексте обязательного медицинского страхования детально регламентированы Приказом Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения»⁴. В приложении к данному приказу приводится перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи), при этом раздел 2 перечня перечисляет нарушения, выявляемые при проведении медико-экономической экспертизы.

Не останавливаясь подробно на анализе критериев качества медицинской помощи, сформулированных в приказе, отметим, что на практике нередко возникают ситуации, когда при оценке качества обследования и лечения конкретного пациента медицинская организация руководствуется критериями качества, указанными в клинических рекомендациях по соответствующему онкологическому профилю, в то время как эксперт, проводящий оценку качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования, ориентируется, прежде всего, на

¹ Закон Российской Федерации «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 № 326-ФЗ // Российская газета. - Ст. ч. 6-12 ст. 40.

² Закон Российской Федерации «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Российская газета. - Ст. 64.

³ Закон Российской Федерации «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 № 326-ФЗ // Российская газета. - Ст. ч. 6-12 ст. 40.

⁴ Приказ Минздрава России «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» от 19.03.2021 № 231н // Российская газета. - Ст. 43.

формальные критерии, перечисленные в приложении к Приказу Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н⁵. При этом, хотя приказ и называет соответствие обследования и лечения клиническим рекомендациям как один из критериев экспертизы качества медицинской помощи, это относится скорее к содержательному компоненту клинических рекомендаций, но не к критериям оценки качества обследования и лечения, указанным в них. Такое противоречие требует внимания законодателя для унификации подходов к оценке качества медицинской помощи.

Согласно данным статистического учета Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) [1], в 2021 г. в Российской Федерации проведено 4 606,2 тыс. экспертиз качества медицинской помощи (ЭКМП) по 7 862 тыс. страховых случаев. Страховых случаев, подвергшихся тематической ЭКМП составило 2 765,6 тыс., из них по профилю «онкология» — 186,1 тыс. случаев (6,7 %). При проведении ЭКМП выявлено 1 966,4 тыс. нарушений (25 % от общего количества страховых случаев, подвергшихся ЭКМП), в т. ч. по профилю «онкология» — 55 тыс. нарушений (2,8 %). Объем финансовых санкций к медицинским организациям по результатам проведенных экспертиз по профилю онкология составил в 2021 г. 440 618 593,5 руб., в 2020 г. — 398 088 575,2 руб.

Возникает закономерный вопрос о том, что следует ожидать медицинской организации и застрахованным лицам в случае оценки качества оказанной медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования как ненадлежащей. Прежде всего о результатах экспертизы сообщается в территориальный фонд обязательного медицинского страхования, уполномоченный проверить данную медицинскую организацию, и, что также немаловажно, возникает обязанность страховой организации уведомить гражданина об оказании ему некачественной медицинской помощи, если он обратился с соответствующим заявлением. Информирование о результатах проведения проверки возможно в индивидуальном порядке по заявлению застрахованного лица или его законного представителя о предоставлении результата контроля объемов, сроков и качества условий предоставления застрахованному лицу медицинской помощи, в т. ч. с использованием ФГИС «Единый портал государственных и муниципальных услуг».

Согласно приказу Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому

страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения»⁶, по результатам экспертизы качества медицинской помощи составляется заключение по форме, утверждаемой Федеральным фондом обязательного медицинского страхования. В связи с возможными правовыми последствиями заключение результата экспертизы качества медицинской помощи потребует внимательной оценки со стороны медицинских работников, руководства медицинской организации, а также самих застрахованных как потребителей медицинских услуг⁷.

Проиллюстрируем сказанное на примере ситуаций, демонстрирующих различные подходы медицинской организации к результатам экспертной оценки, а также возможные алгоритмы последующих правовых действий.

Повторная экспертная оценка опровергает вывод первичной экспертизы о ненадлежащем качестве оказанной медицинской помощи. Что дальше?

На первичную проверку эксперту поступила история болезни, в которой диагноз пациента звучит как рак правой молочной железы (с) T2N2M0 IIIA, после 6 курсов таргетной терапии препаратом «трастузумаб-эмтанзин». При оценке медицинской документации экспертом указано, что обследования выполнены не в полном объеме: «До начала противоопухолевой анти-HER2 терапии не выполнено обследование в полном объеме: биохимический анализ крови с определением липидного спектра, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ; калия, натрия, креатинкиназы; сердечные биомаркеры: тропонин I». В данной ситуации для медицинской организации важно оценить обоснованность такого заключения, для этого необходимо оценить характер терапии, а также нормативные требования, регламентирующие объем обследования при данном заболевании, после чего сопоставить с требованиями, указанными в заключении, а также с требованиями, содержащимися в инструкции к применяемому препарату. В рассматриваемой ситуации, прежде всего, оценивается инструкция по применению препарата, в которой отсутствуют требования по указанному экспертом объёму обследования. Важно верно сопоставить тип проводимой терапии и нормативные требования, т. к. эксперту предписывается оценить соответствие оказанной медицинской помощи с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и с учетом

⁵ Закон Российской Федерации «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Российская газета. - Ст. 64.

⁶ Приказ Минздрава России «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» от 19.03.2021 № 231н // Российская газета. - Ст. 43.

⁷ Постановление Пленума Верховного Суда РФ о «О практике применения судами норм о компенсации морального вреда» от 15.11.2022 № 33 // Собрание законодательства Российской Федерации.

стандартов медицинской помощи. По данным предоставленной медицинской документации, пациентке проводилась таргетная терапия, соответственно, применение экспертом, проводившим первичную экспертизу качества медицинской помощи, Практических рекомендаций RUSSCO по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями, некорректно в силу неотносимости указанного документа к данной клинической ситуации и отсутствием связи между фактически проведенной таргетной терапией и иммуноопосредованными нежелательными явлениями [2].

Необходимо также оценивать группы риска по каждому конкретному пациенту при оценке кардиотоксичности. Первично оценивается риск дисфункции левого желудочка. Критерием дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, является снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более, чем на 10 единиц от исходной величины, при абсолютном значении не ниже 50 %. Мониторинг ЭКГ перед каждым циклом терапии, ФВЛЖ не выявил отклонений от референсных значений. Принципиально важно оценивать обязательные требования к обследованию до начала лекарственной терапии и перед каждым циклом.

Согласно Практическим рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии RUSSCO [3], биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ, креатинкиназы выполняются до начала противоопухолевой терапии. В данном случае пациентке проводилась уже шестая линия противоопухолевой лекарственной терапии. Следовательно, оценка указанных показателей была проведена до начала противоопухолевой терапии и требование выполнения такого объема обследования в данную госпитализацию необоснованно.

Медицинская организация не согласилась с первичным заключением эксперта и обратилась за проведением повторной экспертизы, представив подробные возражения. Отметим, что при обращении за проведением повторной экспертизы, важно представить аргументированные возражения относительно обоснованности заключения эксперта со ссылками на конкретные особенности данного клинического случая.

Повторное экспертное заключение установило отсутствие клинической целесообразности выполнения объема лабораторных обследований, указанного экспертом, проводившим первичную экспертизу качества медицинской помощи. Показаний для дополнительных исследований при повторной экспертизе не установлено, в связи

с чем применение финансовых санкций к медицинской организации было признано необоснованным.

При оценке заключения, по результатам экспертизы качества медицинской помощи, необходимо оценивать не только само обоснование выводов эксперта, но также квалификацию и опыт эксперта.

Федеральный закон чётко устанавливает круг лиц, имеющих право получить допуск к экспертной работе в сфере обязательного медицинского страхования. Таким экспертом может быть врач-специалист, имеющий высшее образование, свидетельство об аккредитации или сертификат специалиста, стаж работы не менее 10 лет по соответствующей врачебной специальности, прошедшие необходимое обучение по вопросам экспертной деятельности в сфере ОМС.

При проверке результатов экспертизы качества медицинской помощи, а также при повторных экспертизах в случаях несогласия с первичной оценкой, различные подходы к пониманию специфики действий специалистов различного профиля в пределах одной медицинской специальности показали необоснованность оценки качества оказания медицинской помощи в некоторых случаях.

Применительно к специалистам в сфере онкологии является принципиальным то, что оценка качества оказанной медицинской помощи, связанная с назначением лекарственной терапии, должна проводиться специалистом, имеющими аналогичный опыт, что позволит практикующему врачу и эксперту конструктивно и эффективно взаимодействовать.

Рассмотрим второй пример. Проведена экспертиза качества оказания медицинской помощи истории больной раком левой молочной железы cT4vN3M0 (IIIb ст.), получившей одно введение неоадьювантной лекарственной терапии по схеме «доцетаксел + пертузумаб + трастузумаб» с 20.09.2021 г. Согласно первичной экспертизе качества оказания медицинской помощи обследования выполнены не в полном объеме. Экспертом указано, что «проведение иммунотерапии может вызвать целый ряд нежелательных явлений согласно зарегистрированным показаниям государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС)».

Далее эксперт отметил, что «принципы оценки степени тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений, основанные на зарегистрированных показаниях специально выделены в клинических рекомендациях RUSSCO, где четко определены наиболее важные иммуноопосредованные негативные явления (иНЯ), требующие мониторинга и контроля. Необходимо определить уровень АЛТ, АСТ, калия, мо-

чевой кислоты, альбумина, натрия, СКФ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, амилазы и липазы при применении атезолизумаба. Нет указанных показателей крови в полном объеме».

Медицинская организация высказала несогласие с данным экспертным суждением по нескольким причинам: во-первых, в данном случае иммунотерапия не проводилась; во-вторых, обследование перед введением указанных препаратов в связи с их групповой принадлежностью формально необходимо оценивать, согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 723н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I-III стадии (системное лекарственное, включая химиотерапевтическое лечение)»⁸.

Согласно данному приказу, требуется выполнение только клинического, биохимического (общетерапевтического) анализа крови и общего анализа мочи. В предоставленной на экспертизу документации имеются результаты биохимического анализа крови (общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза), клинического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы; ЭКГ, выполненных перед госпитализацией на амбулаторном этапе. Клинически значимых отклонений не выявлено. Показаний для дополнительных исследований не отмечено. В результате, повторная экспертная оценка подтвердила позицию медицинской организации и оценила качество оказанной медицинской помощи как надлежащей.

Рассмотрим третий клинический пример. Пациент с диагнозом рак шейки матки cT1bN0M0(I)/pT3bN1M0(IIIB), по поводу которого проведена химиоэмболизация от 26.09.2019 и хирургическое стадирование от 11.10.2019, далее последовали 1 цикл химиотерапии по схеме «паклитаксел + карбоплатин» (ТС) от 24.10.2019 и химиолучевая терапия (ХЛТ) 11.2019–03.2020. Далее было зарегистрировано прогрессирование от 04.2020 с метастазами в надключичных, забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ). После чего была проведена паллиативная терапия 1 линии иммунотерапией пембролизумабом № 18 с 27.04.2020. По данным гистологического исследования (консультация в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) и биоптата шейки матки, обнаружены пласты плоскоклеточного неороговевающего рака G2. Гистологическое исследование (операционный материал) было представлено метастазами плоскоклеточного неороговевающего рака шейки

матки в 1 из 2 тазовых ЛУ слева и в 4 пара-аортальных ЛУ до 4 см с выходом за пределы капсулы; исследование экспрессии PD-L1 (клон SP263) — CPS около 50.

Получено первичное экспертное заключение, согласно которому обследования выполнены не в полном объеме: «Проведение иммунотерапии может вызвать целый ряд нежелательных явлений, согласно зарегистрированным показаниям в ГРЛС. Принципы оценки степени тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений, основанные на зарегистрированных показаниях специально выделены в клинических рекомендациях RUSSCO, где четко определены наиболее важные иНЯ, требующие мониторинга и контроля. Лабораторные исследования для своевременного выявления и коррекции нежелательных явлений, согласно критериям оценки степени тяжести иНЯ, необходимый объем которых включает: АЛТ, АСТ, калий, мочевиная кислота, альбумин, натрий, мочевиная кислота, альбумин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий билирубин, креатинин, амилаза и липаза при атезолизумабе. Нет указанных показателей крови в полном объеме» [2].

Детальный анализ заключения показал, что клинические рекомендации по профилактике иммуноопосредованных нежелательных явлений и по профилактике сердечнососудистой токсичности противоопухолевой лекарственной терапии, утвержденных Минздравом России, отсутствуют, а в «Клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (Рак шейки матки)», утвержденных Минздравом России [4], также нет ссылок на практические рекомендации RUSSCO. Соответственно, применение экспертом, проводившим первичную экспертизу качества медицинской помощи, «Практических рекомендаций RUSSCO по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» [2] и «Практических рекомендаций RUSSCO по профилактике сердечнососудистой токсичности» [3], необоснованно.

Кроме того, в практических рекомендациях RUSSCO [2, 3], на которые ссылается эксперт, указано, что данный объем обследования выполняется только «при наличии обоснованных показаний». Тактика лечения и дополнительные обследования, согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан»⁹, определяются решением врачебной комиссии. Учитывая жалобы, отсутствие в анамнезе сопутствующей патологии, которая может привести к развитию нежелательных явлений, данные объективного осмотра, отсутствие изменений в лабораторных

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I-III стадии» от 09.11.2012 № 723н.

⁹ Закон Российской Федерации «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Российская газета. - Ст. 64.

исследованиях, дополнительные исследования пациентке не были показаны на всех этапах лечения. В инструкции по применению препарата пембролизумаб, введенного пациентке, нет рекомендаций по проведению указанного экспертом объема обследования.

Согласно Приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1193н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях шейки матки 0-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)»¹⁰ и «Клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (рак шейки матки)», утвержденных Минздравом России, применяемым в данном клиническом случае требуется выполнение только клинического и биохимического (общетерапевтического) анализа крови, коагулограммы (п. 2.3).

Медицинская организация обратилась за пересмотром экспертного заключения, ссылаясь на неприменимость «Практических рекомендаций RUSSCO» [2, 3] в данной ситуации. Согласно повторному экспертному заключению, качество оказанной медицинской помощи признано надлежащим, а применение финансовых санкций необоснованным.

Повторная экспертная оценка подтверждает вывод первичной экспертизы о ненадлежащем качестве оказанной медицинской помощи. Что дальше?

Существенным образом меняется картина в случае выявления дефектов оказания медицинской помощи и подтверждения результатов первичной экспертизы оказания качества медицинской помощи при повторной проверке другим экспертом. Для самого гражданина, получившего ненадлежащую медицинскую помощь, это может служить поводом для предъявления требований к медицинской организации в связи с нарушением прав потребителя и обращения в контрольные органы с жалобами, что порождает новые значимые юридические риски как для самой медицинской организации, так и для лечащего врача.

Ситуация различается в зависимости от конкретных последствий: наступление летального исхода, причинение вреда здоровью, наличие грубых ошибок, негативно повлиявших на течение заболевания и общее состояние пациента. Иная ситуация возникает при наличии дефектов оказания медицинской помощи, не повлиявших на течение и исход заболевания.

Конкретные последствия можно условно разделить на финансовые санкции по отношению к медицинской организации со стороны фонда,

исковые требования со стороны гражданина и его законных представителей к медицинской организации, административные санкции и в редких случаях — санкции уголовного характера в отношении конкретного медицинского работника.

Наиболее драматичным исход развития событий является в случае смерти пациента и признания оказанной медицинской помощи ненадлежащего качества.

Рассмотрим конкретный клинический случай. Эксперту на рассмотрение поступила история болезни пациентки с диагнозом рак яичников рТ3NхM0/ПИС ст., по поводу которого было проведено комплексное лечение в 2016–2017 гг., включавшее в себя 2 цикла химиотерапии по схеме ТС с 11.2016 г. по 01.2017 г.; лапаротомию, пангистерэктомию, оменэктомию в феврале 2017 г.; 4 цикла адъювантной химиотерапии по схеме ТС с 03.2017 г. по 07.2017 г. В апреле 2022 г. отмечен рецидив заболевания в малом тазу, появились метастазы в ЛУ малого таза, канцероматоз. Пациентке проведен 1 цикл терапии 1-й линии по схеме ТС + бевацизумаб май 2022 г. Больная госпитализирована для лечения по схеме ТС + бевацизумаб.

По мнению эксперта, пациенту проведена неадекватная премедикация перед введением паклитаксела, в результате чего у пациента развилась реакция гиперчувствительности (анафилактический шок) с летальным исходом. Реанимационные мероприятия проведены в полном объеме, без эффекта.

Согласно экспертной оценке фонда обязательного медицинского страхования, выявлен дефект оказания медицинской помощи, в т. ч. при назначении лекарственных препаратов и (или) медицинских изделий: нарушение официальной инструкции к применению препарата «Паклитаксел»¹¹.

Указанный дефект оценивается экспертом как невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, в т. ч. по результатам проведенного диспансерного наблюдения, рекомендаций по применению методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, данных медицинскими работниками национальных медицинских исследовательских центров в ходе консультаций/консилиумов с применением телемедицинских технологий: приведшее к летальному исходу (за исключением случаев отказа застра-

¹⁰ Приказ Минздрава России «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях шейки матки 0-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)» от 20.12.2012 № 1193н.

¹¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Паклитаксел-ЛЭНС® ЛП-№ (003537)-(РГ-РУ) от 30.10.2023. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1369fe30-e5fc-4ebf-986a-09d2e8b5dc4b.

хованного лица от медицинского вмешательства в установленных законодательством Российской Федерации случаях) [3].

Официальная инструкция к препарату «Паклитаксел» предписывает, что во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикоидными, блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов, например: 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 ч. до введения паклитаксела, или 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30–60 мин. до введения паклитаксела 50 мг, дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно 300 мг, циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. Исходя из рассмотрения истории болезни, отсутствие премедикации является прямым нарушением инструкции введения данного препарата.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»¹², инструкция по применению лекарственного препарата включена в перечень нормативных правовых актов, содержащих критерии качества в стационарных условиях и в условиях дневного стационара: назначение лекарственных препаратов с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний.

Приказ Минздрава РФ от 21 сентября 2016 г. № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов»¹³ устанавливает, что инструкция входит в состав регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения (далее — лекарственный препарат), согласовывается с Министерством здравоохранения Российской Федерации в рамках процедуры государственной регистрации лекарственного препарата и выдается одновременно с регистрационным удостоверением лекарственного препарата с указанием на ней номера данного регистрационного удостоверения лекарственного препарата и даты государственной регистрации.

Первичная оценка эксперта о выявлении дефекта качества оказания медицинской помощи является аргументированной, повторная экспертиза подтвердила первичную оценку. Медицинская организация в этой ситуации ожидаемо понесёт издержки, связанные с некачественным оказанием медицинской помощи в системе обязательного

медицинского страхования, однако возможные негативные последствия для медицинской организации, а также для лечащего врача могут быть более серьезными в случае использования результатов экспертизы родственниками пациента.

Экспертное заключение в обязательном порядке направляется родственникам застрахованного, если экспертиза качества проводилась по их заявлению и, если они обратились с просьбой о предоставлении результатов экспертизы, а также медицинской организации, оказавшей данную услугу. В свою очередь, заключение по результатам экспертизы качества медицинской помощи может послужить сигналом для пострадавшей стороны обратиться в суд с иском к медицинской организации, в связи с причинением смерти близкому человеку при оказании медицинской помощи.

Заключение по результатам экспертизы качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования само по себе не является основанием для удовлетворения требований родственников пациента, поскольку надлежащим доказательством по данной категории дел будет, прежде всего, судебно-медицинская экспертиза. Тем не менее данное заключение, как содержащее авторитетное и мотивированное суждение специалиста о причинах негативного исхода оказанной медицинской помощи, служит одним из доказательств по делу и во многих случаях позволяет медицинской организации, как ответчику по делу, оценить потенциальные перспективы судебного спора, спрогнозировать потенциальные издержки и грамотно выстроить тактику защиты, в т. ч. путем формулирования вопросов для комиссии судебно-медицинских экспертов.

Проанализированные клинические примеры поднимают также вопрос о формальных критериях, используемых в ходе экспертизы качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования. Так, например, оценивая качество лечения конкретных пациентов по запросу страховой компании, эксперты ссылались на рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), как на применимые или, наоборот, неприменимые в данной клинической ситуации стандарты. В то же время, определяя критерии оценки качества медицинской помощи, закон говорит о том, что они формируются на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций и утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти¹⁴.

Как видно, закон прямо не предусматривает использования рекомендаций, разработанных

¹² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» от 10 мая 2017 года № 203н.

¹³ Приказ Минздрава РФ «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» от 21.09.2016 № 724н.

¹⁴ Закон Российской Федерации «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Российская газета. - Ст. 64.

профессиональным сообществом, что тем не менее не исключает возможности их использования в оценке качества медицинской помощи как самими экспертами, так и медицинскими организациями, не согласными с выводами экспертов. Как разъясняет Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования, хотя научные публикации не могут являться источником правовых норм и требований к оказанию медицинской помощи, они могут учитываться в качестве дополнительного аргумента при оценке степени влияния нарушений на прогрессирование имеющегося или возникновение нового заболевания¹⁵ [5].

Следует также учитывать, что в некоторых клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, имеются ссылки на практические рекомендации Российского общества клинической онкологии, в частности, это относится к проведению сопроводительной терапии и объема клинико-биохимических обследований, необходимых при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Примером могут служить клинические рекомендации «Злокачественные новообразования полости рта» [6], «Рак ротоглотки» [7] и другие, где имеются ссылки на «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» [8]. Аналогичным образом «Клинические рекомендации Рак печени (гепатоцеллюлярный)» [9] ссылаются на «Практические рекомендации RUSSCO по обезболивающей терапии» [10].

Таким образом, являясь авторитетными суждениями научно-практического сообщества, рекомендации Российского общества клинической онкологии и других аналогичных профессиональных сообществ могут использоваться для разъяснения (толкования) утвержденных Минздравом России клинических рекомендаций. Кроме того, рекомендации RUSSCO могут служить основой для оценки обоснованности выполнения лечебно-диагностических вмешательств в ситуации, когда по данной нозологии отсутствуют утверждённые Минздравом России клинические рекомендации, либо если клинические рекомендации не содержат однозначного указания на необходимое действие врача в конкретной клинической ситуации. В то же время предполагается, что клинические рекомендации, имеющие фактически нормативное значение в силу статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹⁶, и отражающие научно-практический консенсус самого профессионального медицинского сообщ-

щества, не должны содержать положений, прямо противоречащих рекомендациям RUSSCO.

С точки зрения судебно-медицинской экспертной оценки данной ситуации отметим следующие важные моменты.

Недостатки при оказании медицинской помощи пациенту, установленные по результатам ведомственной экспертной оценки в системе обязательного медицинского страхования, важны также и с позиции судебной экспертизы. Однако, учитывая разные задачи при проведении экспертизы качества медицинской помощи и судебно-медицинского исследования, судебный эксперт может прийти к иным выводам относительно наличия дефектов медицинской помощи, нежели чем эксперт системы обязательного медицинского страхования. Основной задачей судебно-медицинской экспертизы является не проверка действий врача на соответствие нормативным документам Минздрава России, а оценка реальной клинической ситуации конкретного пациента при проведении всего лечения, в т. ч. и тем препаратом (или методом лечения), в отношении которого возник спор о правильности его применения. Эта оценка проводится с обязательным сопоставлением показаний или противопоказаний у конкретного пациента лечением этим препаратом, в т. ч. дозировки, кратности введения, сочетания с другими препаратами и т. д.

В гражданском деле по иску пациента или, в случае смерти самого пациента, по иску его родственников любой установленный экспертной комиссией недостаток при оказании медицинской помощи конкретному пациенту может служить основанием для взыскания возмещения с лечебного учреждения, поскольку в гражданском деле достаточно установить, что допущенный дефект находится в причинно-следственной связи с возникшими негативными последствиями. Характер такой причинно-следственной связи (прямая или косвенная) для наступления гражданско-правовой ответственности значения не имеет, поэтому даже если смерть пациента наступила от тяжести или осложнений имевшегося у него заболевания, но ненадлежащие действия медицинских работников хотя и не явились основной причиной летального исхода, но косвенно способствовали ему, это может стать основанием для взыскания компенсации.

В то же время при проведении судебно-медицинской экспертизы в уголовном процессе решение поставленных следствием или судом вопросов немного отличается от гражданско-правового спора, т. к. здесь определяющим является наличие прямой причинно-следственной связи между событием (например, наступлением смерти пациента) и действием (или бездействием) медицинского работника, который оказывал ему

¹⁵ Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 24 апреля 2023 г. N 00-10-30-4-06/5714 «О возможности использования научной литературы в качестве источника, регламентирующего вопросы оценки качества медицинской помощи при проведении экспертизы качества медицинской помощи в случае отсутствия клинических рекомендаций и (или) стандартов медицинской помощи».

¹⁶ Закон Российской Федерации «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Российская газета. - Ст. 64.

медицинскую помощь. Если такая прямая связь будет установлена, то это может стать основанием для привлечения этого работника к уголовной ответственности. Установление прямой причинно-следственной связи означает, что именно действие или бездействие медицинского работника послужило основной причиной негативного исхода, а значит при правильном выполнении этого действия такой исход не наступил бы.

В отличие от Приказа Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н¹⁷, судебно-медицинские эксперты используют собственные критерии оценки качества медицинской помощи, суть которых состоит в установлении наличия или отсутствия дефектов медицинской помощи, оказанной конкретному пациенту. Как правило, это требует оценки следующих обстоятельств:

- обоснованность каждого действия или бездействия врача во время медицинского наблюдения;
- выполнение установленных условий для каждого обоснованного действия;
- своевременность действий при соблюдении установленных условий;
- техническая правильность исполнения каждого действия;
- адекватный объем обоснованных действий в конкретных условиях оказания медицинской помощи.

Несмотря на важность судебно-медицинской экспертизы как доказательства, её значение не следует абсолютизировать, поскольку заключение по результатам экспертизы качества медицинской помощи, проведенное в рамках обязательного медицинского страхования и основанное на имеющихся обязательную юридическую силу клинических рекомендациях, должно учитываться судами наряду с заключением судебных медиков, что подтверждается разъяснениями Верхового Суда Российской Федерации [11].

Ориентируясь на такие критерии, эксперты судебные медики разъясняют участникам процесса, по какой причине установленные действия или бездействия медицинских работников были отнесены экспертами к недостаткам в оказании медицинской помощи.

Заключение

Рассмотренные клинико-экспертные ситуации позволяют сделать следующий общий вывод. Каждое экспертное заключение должно быть внимательно проанализировано как медицинской организацией, так и врачом-клиницистом и, в случае обоснованного сомнения в результатах оценки качества оказанной медицинской помощи, необхо-

димо в срок до десяти рабочих дней с даты получения заключения обратиться в территориальный (Федеральный) фонд обязательного медицинского страхования, в страховую медицинскую организацию с протоколом разногласий по форме, утвержденной федеральным фондом, с указанием мотивированного несогласия с указанным заключением.

Важно при обращении объективно оценить обоснованность своей позиции о несогласии с заключением, т. к. при повторной проверке другой эксперт, оценивая документацию, может согласиться с претензией относительно первичного заключения, но при этом отметить также иные, возможно более существенные дефекты оказания медицинской помощи. При отсутствии продуктивного взаимодействия со страховой компанией необходимо обращаться в территориальный фонд, а также оспаривать результаты экспертизы качества медицинской помощи в судебном порядке.

Экспертиза качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования, несмотря на своё целевое назначение, может стать одним из доказательств как в гражданско-правовом споре, так и в уголовном деле.

Несмотря на то, что такая экспертиза, как правило, не является ключевым средством доказывания виновного причинения вреда пациенту или его родственникам, не следует пренебрегать правовыми возможностями по её своевременному оспариванию, поскольку грамотное суждение эксперта качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования может стать основой для благоприятного для медицинской организации суждения судебно-медицинской экспертизы как ключевого доказательства в медицинских спорах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, as amended in 2013. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Ткаченко Е.В., Бартенев Д.Г., Кондратьев С.В. — идея публикации;

Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Типисова О.Д. — сбор материала исследования;

¹⁷ Приказ Минздрава России «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» от 19.03.2021 № 231н // Российская газета. - Ст. 43.

Бартенев Д.Г., Семенов С.Л., Типисова О.Д. — написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Ткаченко Е.В. — научное редактирование.

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

Authors' contributions

Tkachenko E.V., Bartenev D.G., Kondratev S.V. — handled the idea of publication;

Tkachenko E.V., Kondratev S.V., Tipisova O.D. — collected the research material;

Bartenev D.G., Semenov S.L., Tipisova O.D. — wrote the text of the article;

Tkachenko E.V. — scientific editing.

All authors approved the final version of the paper before publication, agreed to be responsible for all aspects of the paper, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Отчет «О результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2021 году», утвержден решением Правления Федерального фонда обязательного медицинского страхования протокол № 1 вопрос I, М: от 31.05.2022. 2022.-URL: <https://www.ffoms.gov.ru/>. [Report «On the results of the activities of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund in 2021», approved by the decision of the Board of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund, protocol No. 1 question I, M: dated 05/31/2022. 2022.-URL: <https://www.ffoms.gov.ru/> (In Rus)].
2. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллузек М.Ф., et al. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; (11): 50. [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Balluzek M.F., et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2021; (11): 50. (In Rus)].
3. Вицня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., et al. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2020; 10(3s2-2): 66-87.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-41>. [Vicenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Malignant Tumors*. 2020; 10(3s2-2): 66-87.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-41>. (In Rus)].
4. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) «Рак шейки матки», (утв. Минздравом России) от 20.12.2019. [Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia (AOR) «Cervical cancer», (approved by the Ministry of Health of Russia) dated December 20, 2019. (In Rus)].
5. Зигангареева Г.Г., Королева О.И., Хусаинова Д.К. Пути совершенствования внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности: как использовать результаты контроля в сфере обязательного медицинского страхования. *Менеджер здравоохранения*. 2023; 6. [Zigangareeva G.G., Koroleva O.I., Khusainova D.K. Ways to improve internal control of the quality and safety of medical activities: how to use the results of control in the field of compulsory medical insurance. *Healthcare Manager*. 2023; 6. (In Rus)].
6. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) «Рак ротоглотки», (утв. Минздравом России) от 20.12.2019. [Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia (AOR) «Cervical cancer», (approved by the Ministry of Health of Russia) dated December 20, 2019. (In Rus)].
7. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) «Злокачественные новообразования полости рта», (утв. Минздравом России) от 22.11.2019. [Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia (AOR) «Malignant neoplasms of the oral cavity», (approved by the Ministry of Health of Russia) dated November 22, 2019. (In Rus)].
8. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., et al. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018; (8): 575-583. [Sytov A.V., Leiderman I.N., Lomidze S.V., et al. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2018; (8): 575-583. (In Rus)].
9. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) «Рак печени (гепатоцеллюлярный)», (утв. Минздравом России) от 20.11.2019. [Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia (AOR) «Liver cancer (hepatocellular)», (approved by the Ministry of Health of Russia) dated November 20, 2019. (In Rus)].
10. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., et al. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; (11): 49. [Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2021; (11): 49. (In Rus)].
11. Определение судебной коллегии по гражданским делам Верховного Суда Российской Федерации от 21.08.2023 № 16-КГ23-23-К4. [Ruling of the Judicial Panel for Civil Affairs of the Supreme Court of the Russian Federation dated August 21, 2023, No. 16-KG23-23-K4. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 17.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 31.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-8335>, SPIN-code: 3925-8660.

Сергей Леонидович Семенов / Sergey L. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0938-8454>, SPIN-code: 4631-7343.

Дмитрий Геннадиевич Бартенев / Dmitry G. Bartenev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3872-6539>, SPIN-code 7068-9550.

Сергей Валерьевич Кондратьев / Sergey V. Kondratev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Оксана Дмитриевна Типисова / Oksana D. Tipisova / ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-6169-7106>.





© К.С. Титов^{1,2}, Ш.Р. Джамиллов¹, И.Н. Лебединский¹,
М.В. Сорокина¹, П.М. Гурьева¹, Д.Н. Греков^{1,3}

Возможности биопсии сигнального лимфатического узла флуоресцентным ICG методом в стадировании и лечении меланомы кожи

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Konstantin S. Titov^{1,2}, Sherali R. Dzhamilov¹, Ivan N. Lebedinsky¹, Margarita V. Sorokina¹,
Polina M. Gureva¹, Dmitry N. Grekov^{1,3}

The Potential of Sentinel Lymph Node Biopsy Using the Fluorescent ICG Method in the Staging and Treatment of Skin Melanoma

¹Botkin Hospital, Moscow, the Russian Federation

²RUDN University: Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Своевременная диагностика и эффективное лечение меланомы кожи являются весьма актуальными, поскольку имеется неуклонный рост ее заболеваемости, а также смертность от данной злокачественной опухоли существенно превышает значения, зафиксированные при других онкологических заболеваниях кожи. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ), как уточняющая диагностика, может приводить к индивидуализации прогноза заболевания и к изменению стадии опухолевого процесса с назначением эффективной адъювантной таргетной или иммунотерапии, которые повышают вероятность полного излечения данных пациентов.

Материалы и методы. В настоящей статье проанализированы данные выполнения БСЛУ флуоресцентным методом с ICG при локализованной меланоме кожи в клинической практике ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. Проанализированы данные о 54 пациентах с локальными стадиями меланомы кожи туловища и конечностей (Ib-IIС ст., ECOG 0-1), которым была проведена операция: иссечение опухоли кожи с БСЛУ флуоресцентным методом с применением индоцианина зеленого (ICG). В дальнейшем оценивалось течение послеоперационного периода и проводились контрольные обследования через 3 и 6 мес., с целью исключения локо-регионарных рецидивов.

Результаты. По данным срочного патоморфологического исследования, микрометастазы выявлены у 3 (6 %) пациентов, а по данным же планового ИГХ исследования, метастатическими оказались лимфатические узлы (ЛУ) у 8 (15 %) пациентов. Отсутствие микро- и макрометастатического поражения ЛУ (pN0) у 43 (79 %) пациентов. Ни у одного из пациентов послеоперационных осложнений не наблюдалось, аллергических реакций также не выявлено. При контрольных обследованиях у группы с отсутствием поражения ЛУ (pN0) признаков локо-регионарного рецидива выявлено не было. Три пациента с выявленным прогрессированием при контрольных обследованиях были

Introduction. Early diagnosis and effective treatment of skin melanoma is very important because its incidence is steadily increasing. The mortality rate of this malignant tumor is significantly higher than that of other skin cancers. A sentinel lymph node biopsy as a confirmatory diagnosis can lead to an individualised prognosis of the disease and a change in the stage of the tumour with the prescription of effective adjuvant targeting or immunotherapy, increasing the likelihood of a complete cure for these patients.

Materials and Methods. The present article analyses the data of sentinel lymph node biopsy using the ICG fluorescence method for localized cutaneous melanoma in the clinical practice of the Botkin Hospital. We analyzed data from 54 patients with localized stages of melanoma of the trunk and extremities (Ib-IIIC stages, ECOG 0-1) who underwent surgery: skin tumor excision with sentinel lymph node biopsy (SLNB) using the fluorescence method with indocyanine green (ICG). The post-operative course was further evaluated and follow-up examinations were performed at 3 and 6 months to exclude loco-regional recurrence.

Results. According to frozen section pathology data, micro-metastases were detected in 3 (6 %) patients, and according to routine IHC data, lymph nodes were «positive» in 8 (15 %) patients. 43 patients (79 %) had no micro- or macro-metastatic lymph node involvement (pN0). No post-operative complications were observed in any of the patients and no allergic reactions were noted. At follow-up, there was no evidence of locoregional recurrence in the pN0 group. Three patients with progression at follow-up were in the positive sentinel lymph node group.

из группы с позитивными сигнальными лимфатическими узлами (СЛУ).

Выводы. По данным оценки нашего опыта, флуоресцентная методика с применением индоцианина зеленого (ICG) для детекции СЛУ при локальной меланоме кожи туловища и конечностей безопасна и высоко эффективна. Данная методика позволяет точно, а главное своевременно, стадировать меланому кожи и подбирать оптимальную и персонализированную тактику дальнейшего лечения и наблюдения.

Ключевые слова: меланомы кожи; сигнальный лимфатический узел; флуоресцентная лимфография; индоцианин зеленый; биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Титов К.С., Джамилев Ш.Р., Лебединский И.Н., Сорокина М.В., Гурьева П.М., Греков Д.Н. Возможности биопсии сигнального лимфатического узла флуоресцентным ICG методом в стадировании и лечении меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 775-782.- DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-775-782

✉ Контакты: Джамилев Шерали Раджабалиевич, 9211824533@mail.ru

Введение

На сегодняшний день в мире, по данным глобального канцер-регистра на 2020 г., выявлено 324 645 новых случаев меланомы кожи, из них 3,8 % приходится на долю России. В последние десятилетия во многих странах мира и в РФ отмечается ежегодный прирост заболеваемости меланомой кожи на 3–4 %, особенно среди лиц со светлой кожей. Смертность от меланомы кожи составляет 70 % из общего числа злокачественных образований кожи [1–3].

Меланомы кожи характеризуются агрессивным течением и ранним лимфогенным метастазированием [4]. Хирургическое лечение меланомы кожи является основным методом лечения при 0–III стадиях. Для оценки прогноза и подбора оптимальной тактики лечения необходима точная диагностика и стадирование опухолевого процесса [5]. При клинически определяемых метастазах меланомы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) выполняется прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия или CORE-биопсия пораженного ЛУ под ультразвуковой навигацией. Но в связи с высокими рисками наличия микрометастазов в регионарных ЛУ при локальной меланоме кожи (у 15–20 % пациентов) необходима альтернативная диагностическая хирургическая методика [6]. Для решения данной проблемы ещё в конце прошлого века были предложены методики биопсии сигнального лимфатического узла (БСЛУ) с патогистологическим и иммуногистохимическим исследованием при клинически неизмененных регионарных ЛУ (сN0) [7].

В настоящий момент в России распространена и применяется методика БСЛУ с использованием радиофармпрепаратов. Перспективной альтернативной методикой для проведения БСЛУ,

Conclusion. Based on our experience, the fluorescent technique using indocyanine green (ICG) to detect the sentinel lymph node(s) in localised melanoma of the trunk and extremities is safe and highly effective. This technique allows accurate, and most importantly, timely staging of skin melanoma and selection of optimal and personalized tactics for further treatment and follow-up.

Keywords: skin melanoma; sentinel lymph node; fluorescent lymphography; indocyanine green; sentinel lymph node biopsy

For Citation: Konstantin S. Titov, Sherali R. Dzhamilov, Ivan N. Lebedinsky, Margarita V. Sorokina, Polina M. Gureva, Dmitry N. Grekov. The potential of sentinel lymph node biopsy using the fluorescent ICG method in the staging and treatment of skin melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 775-782. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-775-782

более доступной, простой и менее вредной в повседневном использовании, может стать флуоресцентная лимфография с использованием индоцианина зеленого (ICG).

Индоцианин зеленый (ICG) — это нетоксичный и нерадиоизотопный препарат, флуоресцирующий агент, по своей сути он является красителем. При внутривенном введении ICG накапливается в гепатоцитах, а затем экскретируется в неметаболизированном виде. В рутинной практике ICG применяется при диагностической визуализации сетчатки, оценке функционирования печени, при сосудистых операциях, БСЛУ при раке молочной железы, оценке кровоснабжения лоскутов в пластической хирургии и других областях [8].

При внутривенном введении ICG связывается с белками плазмы, 80 % с глобулинами и 20 % с альфа-липопротеином и альбумином, в связи с чем является идеальным средством для визуализации лимфатических протоков и ЛУ [9]. ICG проникает в лимфоколлекторы кожи, подкожной клетчатки и мягких тканей на общую глубину 1–2 см, с помощью системы визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне дает возможность наблюдать в режиме реального времени за лимфатическими сосудами и ЛУ. Это позволяет точно позиционировать область распространения ICG с возможностью уменьшить объем и прецизионность операции. Что, в свою очередь, снижает частоту развития осложнений, таких как лимфатический отек конечности, и уменьшает период прохождения реабилитации пациента. Даже с учетом короткого периода полувыведения, ICG может сохраняться в ЛУ часами, что обеспечивает возможность расширения объемов операции при необходимости [10].

Использование ICG имеет отличные перспективы при проведении БСЛУ, даже с учетом раннего

этапа исследований по его применению. Применение ICG при меланоме кожи впервые описано совсем недавно, в 2014 г. в статье J.M. Korn и соавт. [11]. В данной статье сравнивали, в общей сложности, 90 пациентов с меланомой кожи в двух когортах, которым проводилась БСЛУ с метиленовым синим красителем и радиоизотопом или БСЛУ с использованием ICG Spy Elite. Результаты продемонстрировали статистически значимую разницу в обнаружении СЛУ с помощью метода флуоресценции с использованием ICG или радиоизотопного метода (98 %), по сравнению с применением метиленового синего (79 %) [11]. В декабре 2023 г. вышел систематический обзор, включающий 12 исследований, в которых участвовало 13 017 пациентов с меланомой, который подтвердил эквивалентность методик БСЛУ с РФП и ICG [12]. Не смотря на большое количество проведённых исследований, освещение практического применения флуоресцентной лимфографии при БСЛУ остаётся актуальным и необходимым, для более активного внедрения данного метода в рутинную практику. Также стоит учесть, что внутривенное и подкожное введение ICG по настоящее время не лицензировано, препарат выпускается для внутривенного введения. В связи с чем применение ICG для БСЛУ при меланоме кожи возможно только в рамках клинических исследований. Проводимые в настоящий момент исследования позволят доказать как эффективность, так и безопасность метода, для расширения способов применения ICG в повседневной клинической практике.

Наш опыт. На базе онкологического центра ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ в период с 1 августа 2022 г. по 31 декабря 2023 г. проанализированы данные о 54 пациентах с локальными стадиями меланомы кожи туловища и конечностей (Ib-IIc ст., ECOG 0-1), которым была проведена операция: иссечение опухоли кожи с БСЛУ флуоресцентным методом с применением индоцианина зеленого (ICG). Целью нашего исследования является оценка эффективности и безопасности применения флуоресцентной лимфографии ICG для БСЛУ у пациентов с локальными стадиями меланомы кожи.

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование с формированием группы пациентов с локальными стадиями меланомы кожи туловища и конечностей, которым выполнена БСЛУ флуоресцентным методом.

Метод исследования

В нашем исследовании участвовали 54 пациента с локальными стадиями (Ib-IIc) первичной меланомы кожи туловища и конечностей.



Рис. 1. Оборудование для проведения процедуры биопсии сигнального лимфатического узла. 1 — экзоскоп; 2 — лапароскопическая стойка KARL STORZ; 3 — операционное поле

Fig. 1. Equipment for sentinel lymph node biopsy. 1 — Exoscope; 2 — KARL STORZ laparoscopic stand; 3 — Surgical field

Средний возраст пациентов составил 60 лет, из них — 29 мужчин и 25 женщин. Локализации меланомы кожи распределялись следующим образом: верхние конечности — $n = 12$ пациентов (22 %), туловище — $n = 26$ (48 %), нижние конечности — $n = 16$ (30 %).

Пациентам в зависимости от стадии T1b-4NxM0 было проведено радикальное хирургическое лечение в объеме иссечения первичной меланомы кожи (с отступами от краев опухоли по 1–2 см) с определением СЛУ флуоресцентным методом. В качестве контрастного вещества был использован флуоресцентный краситель индоцианин зеленый (ICG) отечественного производства (ООО «Фермент» Московская область, Россия) (рис. 1).

На первом этапе по периферии меланомы кожи, внутривенно в 2–3 точки, из расчета 50/50, вводится 1,0 мл флуоресцентного препарата ICG (5 мг/мл). Под контролем экзоскопа эндоскопической стойки отслеживается путь (трасса) лимфооттока данного препарата (рис. 2). В зоне регионарного лимфооттока производится доступ, выделение и оценка регионарных ЛУ, определяются сигнальный(е), по характерному яркому свечению зелёным цветом. Производится удаление СЛУ (1–2 шт.) в составе клетчатки, операционный материал отправляется на срочное патоморфологическое исследование, зона введения ICG иссекается вместе с первичной опухолью. Раны послойно ушиваются. При использовании данной методики эффективность

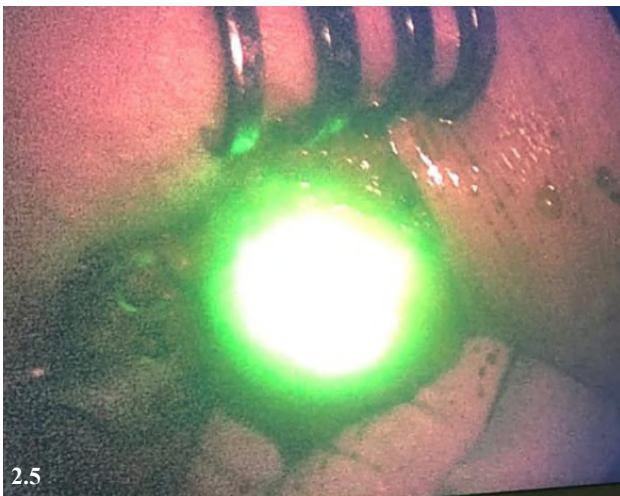
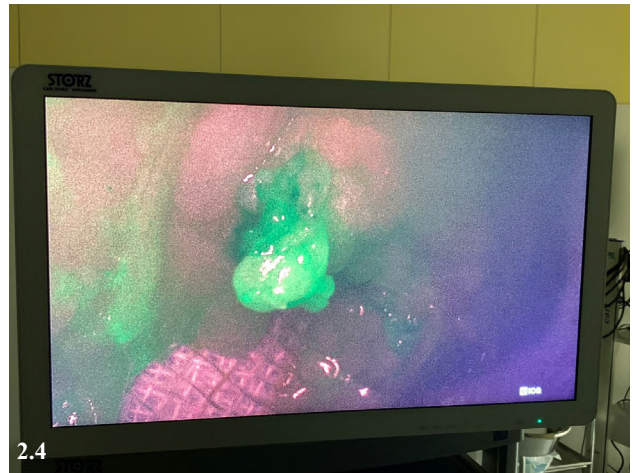
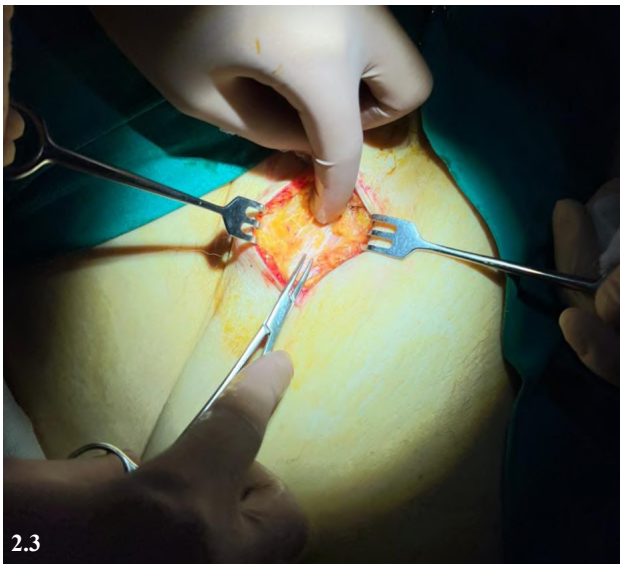
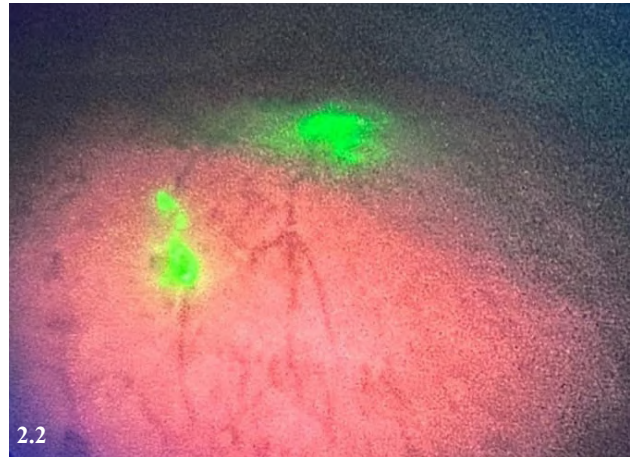


Рис. 2. Этапы процедуры биопсии сигнального лимфатического узла. 2.1 — введение ICG; 2.2 — отслеживание лимфооттока; 2.3 — операционный доступ к лимфатическим узлам; 2.4 — наведение экзоскопа на операционное поле; 2.5 — визуализация «сторожевого» лимфатического узла; 2.6 — удалённый «сторожевой» лимфатический узел

Fig. 2. Stages of sentinel lymph node biopsy. 2.1 — Administration of ICG; 2.2 — Tracking of lymphatic flow; 2.3 — Surgical access to lymph nodes; 2.4 — Insertion of the exoscope into the surgical field; 2.5 — Visualisation of the sentinel lymph node; 2.6 — Removal of the sentinel lymph node

нахождения ЛУ в удалённом материале оценивалась срочным патоморфологическим исследованием, что позволило определить СЛУ у всех пациентов. Вне зависимости от наличия или отсутствия микрометастазов в СЛУ, объём операции не расширяется. Стоит отметить, что у 2 пациентов, с локализацией процесса в поясничной области спины и на передней брюшной стенке, наблюдался билатеральный путь лимфооттока, забор ЛУ производился из обеих зон. В локтевых и коленных сгибах скопления препарата не наблюдалось и соответственно забор ЛУ отсюда не проводился (рис. 2).

Результаты

По данным срочного патоморфологического исследования, микрометастазы выявлены у 3 (6 %) пациентов, а по данным планового ИГХ исследования, метастатическими оказались ЛУ у 8 (15 %) пациентов. Отсутствие микро- и макростатического поражения ЛУ (pN0) у 43 пациентов (79 %). Общий процент БСЛУ+ — 21 %, 11 пациентов из 54, что соответствует процентному соотношению других исследований [13–15]. Метод показал высокую чувствительность и специфичность 100 % (1,0), группа пациентов небольшая, также в рутинной практике вряд ли дополнительные срочные гистологические исследования будут возможность проводить, но данный опыт уже можно оценить, особенно если сравнивать с результатами других исследований, коррелирующих с нашими данными [13–15]. Выявлена мутация BRAF у 7 пациентов. Обращает на себя внимание, что ЛУ при патоморфологическом исследовании были выявлены у всех 54 пациентов (100 %).

Во всех случаях отсутствовали как операционные, так и послеоперационные осложнения. Аллергических реакций выявлено не было. Также не были зафиксированы отдалённые осложнения при контрольных осмотрах через 3 и 6 мес.

После планового гистологического исследования стадии pT у пациентов меланомой кожи распределились следующим образом: pT1b — у 9 больных; pT2a — у 8; pT2b — у 6; pT3a — у 7; pT3b — у 9. Частота выявления поражения микрометастазов в СЛУ при этих стадиях представлена в табл. 1.

В дальнейшем пациенты находились под динамическим наблюдением, с целью исключения локо-регионарных рецидивов в течение 6 мес., промежуточная контрольная точка — 3 мес., вне зависимости от статуса «БСЛУ-» и «БСЛУ+» и проведения адъювантной таргетной (при наличии в опухоли мутации в гене BRAF) или иммунотерапии ингибитором PD-1 (при от-

Таблица 1. Стадии pT после планового гистологического исследования
Table 1. Stages of pT after routine histological examination

pT после операции при плановом патоморфологическом исследовании	Количество (количество с N+)
pT1b	9 (1)
pT2a	8 (1)
pT2b	6 (2)
pT3a	7 (1)
pT3b	9 (2)
pT4a	5 (1)
pT4b	10 (3)

Таблица 2. Результаты оценки нашего опыта
Table 2. The results of the evaluation of our experience

Показатель	N	%
Количество пациентов	54	100
Средний возраст	60	-
Меланома кожи верхних конечностей	12	22
Меланома кожи туловища	26	48
Меланома кожи нижних конечностей	16	30
pN+ по данным срочного патоморфологического заключения	3	6
N+ по данным планового ИГХ-исследования	8	15
pN0	43	79
Выявлены метастазы через 3 мес.	2	4
Выявлены метастазы через 6 мес.	1	2

сутствие данной мутации) либо наблюдения в соответствии с клиническими рекомендациями. По данным на 31 декабря 2023 г., прогрессирование через 3 мес. выявлено у 2 пациентов, через 6 мес. — у 1 пациента (выявлен локальный рецидив). У 2 пациентов с прогрессированием выявлена мутация в гене BRAF. Отдалённые метастазы обнаружены у 1 пациента. Стоит отметить, что у всех пациентов с локо-регионарными рецидивами и отдалённым метастазом изначально были поражены СЛУ, это характеризуется агрессивным течением заболевания, а не ошибками метода.

Адъювантная иммунотерапия проведена 11 из 54 пациентам, в т. ч. пациентам с ранним прогрессированием, с метастатическим поражением ЛУ после проведённой им радикальной регионарной лимфодиссекции (табл. 2)

Обсуждение

БСЛУ с применением ICG технологий доказала свою эффективность, согласно многим исследованиям, однако данная методика до сих

пор не внедрена в рутинную онкологическую практику, способ введения самого препарата остаётся только внутривенным. Поэтому проведение исследований, в очередной раз доказывающих эффективность и безопасность данной методики, необходимы для ее лицензирования.

При проведении БСЛУ с применением ICG в рамках нашего опыта не было эпизодов отсутствия ЛУ в забранном материале, что подтверждалось при проведении срочных патоморфологических исследований. Это говорит о высокой чувствительности метода. Данные соответствуют исследованиям, которые проводились в сравнении этого метода с применением радиоизотопных препаратов, итоговые результаты чувствительности методов были абсолютно одинаковыми [13–15].

Стоит обратить внимание на то, что при патоморфологическом исследовании выявлено всего три случая с микрометастатическим поражением ЛУ, в то время как при проведении иммуногистохимического исследования выявлены микрометастазы в ЛУ ещё у 8 пациентов. Это позволяет сделать вывод, что для точной оценки поражения ЛУ обязательно проведение иммуногистохимического исследования. К такому же выводу пришли и специалисты ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в своём исследовании, в котором частота выявления микрометастаз в СЛУ при ИГХ исследовании составила 20 % (114 случаев из 570), что существенно больше чем при стандартном окрашивании гистологических препаратов гематоксилином и эозином [16].

Учитывая отсутствие как операционных, так и послеоперационных осложнений применения данной методики, можно считать её абсолютно безопасной. В рамках исследований, проводимых ранее, об осложнениях, связанных с применением ICG, также не заявлялось. Благодаря хорошей интраоперационной визуализации этот метод способствовал более четкому определению путей лимфоттока, адекватной их оценке и четкой локализации СЛУ, что также способствовало уменьшению времени оперативного вмешательства, тем самым снижая риски осложнений [10, 17, 18].

Как говорилось ранее, меланома кожи нередко характеризуется агрессивным течением и склонна к раннему лимфогенному метастазированию, особенно при Ib и Ic стадиях. В связи с чем для оценки эффективности проведённой БСЛУ с применением ICG в данном исследовании, а также исключения ошибок методики, контрольные точки в 3 и 6 мес., достаточны для оценки ранних локо-регионарных рецидивов. При появлении локо-регионарных рецидивов у пациентов с уже выявленным поражением СЛУ

говорит об агрессивности течения заболевания. Что же касается пациентов с отсутствием поражения СЛУ, учитывая агрессивность течения, за 6 мес. не выявленные при исследовании пораженные узлы дали бы о себе знать.

Для диагностики, при контрольных точках после оперативного лечения, были использованы: клинический осмотр кожного покрова и периферических ЛУ, лабораторная диагностика, УЗИ, лучевые методы (компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ всего тела), магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, что позволило достоверно оценить отсутствие или наличие прогрессирования заболевания.

У пациентов с отсутствием микрометастатического поражения ЛУ, которых было 43 (79 %), при контрольных точках не было выявлено локо-регионарных рецидивов, что также говорит об эффективности метода. Высокая чувствительность метода и отсутствие ранних локо-регионарных рецидивов у данной когорты пациентов при применении ICG отмечено также и у Ioana Lese с соавт., в исследовании участвовало 92 пациента, чувствительность составила 97 % [17].

Выводы

Таким образом, по результатам данных анализа нашего опыта, применение флуоресцентной методики с индоцианином зеленым (ICG) для детекции СЛУ при локальной меланоме кожи туловища и конечностей безопасно и высоко эффективно. Данная методика позволяет точно, а главное своевременно, стадировать меланому кожи и подбирать оптимальную и персонализированную тактику дальнейшего лечения и наблюдения, что ставит данную методику на один уровень с применением радиоизотопных методов. А учитывая преимущества данного метода, его лицензирование позволит повсеместно внедрить методику в рутинную практику специализированных отделений, в то время как радиоизотопные методы могут себе позволить ограниченное количество медицинских учреждений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом при ГБУЗ ММНКи им. С.П. Боткина ДЗМ (№ 1/13). Все па-

циенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the independent ethics committee of Botkin Hospital (№ 1/13). All patients gave written informed consent to participate in the study and publication of their data.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Титов К.С., Греков Д.Н., Лебединский И.Н. — подбор литературы, редактирование;

Дзамилев Ш.Р. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Сорокина М.В., Гурьева П.М. — сбор и обработка материала, редактирование.

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

Authors' contributions

Titov K.S., Grekov D.N., Lebedinsky I.N. — selected sources of review of literature, performed editing;

Dzhamilov Sh.R. — contributed to conceptualization and research design, wrote the manuscript;

Sorokina M.V., Gureva P.M. — collected and processed the data, carried out editing.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. URL: <https://gco.iarc.fr/today/>.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2021; (илл.): 252. ISBN 978-5-85502-268-1. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021; (ill): 252. ISBN 978-5-85502-268-1. (In Rus)].
- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993-2013 гг. Москва: МНИОИ им. П. П. Герцена - фил. ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2015; 510: 306-339. ISBN 978-5-8231-0510-1. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia. Review of statistical information for 1993–2013. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2015; 510: 306-339. ISBN 978-5-8231-0510-1. (In Rus)].
- Пак Д.Д., Лазутина Т.Н. Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2008; 1(25).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-storozhevyyh-limfaticheskih-uzlov-pri-lechenii-bolnyh-melanomoy-kozhi>. [Pak D.D., Lazutina T.N. Detection of sentinel lymph nodes in treatment of skin melanoma. *Siberian Journal of Oncology.* 2008; 1(25).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-storozhevyyh-limfaticheskih-uzlov-pri-lechenii-bolnyh-melanomoy-kozhi>. (In Rus)].
- Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли.* 2021; 11(3s2-1): 244-63.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16>.-URL: <https://rosoncoveb.ru/>. [Stroyakovskiy D.L., Abramov M.E., Demidov L.V., et al. Practical recommendations for the treatment of melanoma of the skin. *Malignant Tumours.* 2021; 11(3s2-1): 244-63.-DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16.-URL: <https://rosoncoveb.ru/> (In Rus)].
- Valsecchi M.E., Silbermins D., de Rosa N., et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11): 1479-87.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.1884>.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(7): 599-609.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460>.
- Chang J.M., Kosiorek H.E., Dueck A.C., et al. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am J Surg.* 2018; 215(4): 699-706.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.12.009>.
- Wipper S.H. Validierung der Fluoreszenzangiographie zur intraoperativen Beurteilung und Quantifizierung der Myokardperfusion [Validation of fluorescence angiography for intraoperative assessment and quantification of myocardial perfusion (in German)] (Dissertation). LMU München: Faculty of Medicine. 2006: 18-23.-DOI: <https://doi.org/10.5282/edoc.5220>.
- Shao J., Fan Jiang F., Murong Hu M., et al. The role of FOS-mediated autophagy activation in the indocyanine green-based photodynamic therapy for treating melanoma. *J Photochem Photobiol.* 2020; 214: 112101.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.112101>.
- Korn J.M., Tellez-Diaz A., Bartz-Kurycki M., Gastman B. Indocyanine green SPY elite-assisted sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133(4): 914-22.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000066>.
- Izzo S., Molle M., Gesuete F.P., et al. Comparison of different techniques for the assessment of sentinel lymph node biopsy in melanoma: a systematic review. *PRS Global Open.* 2023; 11(12): e5447.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000005447>.
- Vahabzadeh-Hagh A.M., Blackwell K.E., Abemayor E., St John M.A. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma of the head and neck using the indocyanine green SPY Elite system. *Am J Otolaryngol.* 2018; 39(5): 485-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.05.006>.
- Cloyd J.M., Wapnir I.L., Read B.M., et al. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel lymph node identification in cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2014; 110(7): 888-92.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.23745>.
- Knackstedt R.W., Couto R.A., Gastman B. Indocyanine green fluorescence imaging with lymphoscintigraphy

- for sentinel node biopsy in head and neck melanoma. *J Surg Res.* 2018; 228: 77-83.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.064>.
16. Чугалова Д.А., Артемьева А.С., Эберт М.А., Нюганен А.О. Собственные результаты исследования сигнальных лимфоузлов при меланоме кожи. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(3): 139-140. eLIBRARY ID: 54395255. EDN: EKUFQT. [Chugalova D.A., Artemieva A.S., Ebert M.A., Nyuganen A.O. Own results of the study of signaling lymph nodes in melanoma of the skin. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(3): 139-140. eLIBRARY ID: 54395255. EDN: EKUFQT. (In Rus)].
17. Lese I., Constantinescu M.A., Leckenby J.I., et al. Transcutaneous sentinel lymph node detection in cutaneous melanoma with indocyanine green and near-infrared fluorescence A diagnostic sensitivity study. *Medicine.* 2022; 101(36): e30424.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030424>.
18. Somashekhar S.P., Kumar C.R., Ashwin K.R., et al. Can low-cost indo cyanine green florescence technique for sentinel lymph node biopsy replace dual dye (radio-colloid and blue dye) technique in early breast cancer: a prospective two-arm comparative study. *Clin Breast Cancer.* 2020; 20(5): e576-83.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.03.013>.

Поступила в редакцию / Received / 13.12.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Константин Сергеевич Титов / Konstantin S. Titov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>.

Шерали Раджабалиевич Джамилев / Sherali R. Dzhamilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1445-7277>.

Иван Николаевич Лебединский / Ivan N. Lebedinsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>.

Маргарита Викторовна Сорокина / Margarita V. Sorokina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>.

Полина Михайловна Гурьева / Polina M. Gureva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8036-6848>.

Дмитрий Николаевич Греков / Dmitry N. Grekov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>.





© И.А. Аксенова¹, Н.В. Попова¹, В.В. Старинский², О.В. Ходакова¹

Вехи в истории создания онкологической службы Российской Федерации: анализ предпосылок, значимости и результатов реализации исторического Постановления 1945 года. Обзор архивных материалов в канун 80-летия Постановления Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению»

¹Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного учреждения здравоохранения «Национальный медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

© *Irina A. Aksenova¹, Nadezhda V. Popova¹, Valeriy V. Starinsky², Olga V. Khodakova¹*

Milestones in the History of the Establishment of the Oncological Service of the Russian Federation: Analysis of the Prerequisites, Significance and Results of the Implementation of the Historic Decree of 1945. Review of archival materials on the eve of the 80th anniversary of the Decree of the Council of People's Commissars of the USSR of 30.04.1945 No. 935 «On Measures to Improve the Cancer Care of the Population»

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, the Russian Federation

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, the Russian Federation

В рамках изучения истоков организации доступности квалифицированной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями было изучено постановление Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению» (далее — Постановление СНК), которое было нацелено на выстраивание в СССР цельной многоуровневой системы оказания медицинской помощи и вместе с этим на организацию отдельных звеньев онкологической службы. В силу сложившейся к концу Великой Отечественной войны (далее — ВОВ) необходимости организации полноценной системы оказания специализированной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, с одной стороны, и, с другой стороны, наличия неблагоприятных условий послевоенного периода, разрушенной на большой территории инфраструктуры, дефицита медицинских кадров, реализация поставленных целей сопровождалась большим количеством сложностей. Усилия, вложенные в реализацию Постановления СНК, вовлеченность в работу различных ведомств воистину представляют собой подвиг советского народа. Структурные преобразования онкологической службы, утвержденные Постановлением СНК, сформировали основу системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, которая по сей день успешно функционирует и непрерывно совершенствуется.

Ключевые слова: организация медицинской помощи; онкологическая служба; профилактика онкологических заболеваний; диагностика онкологических заболеваний; до-

We have studied the origins of access to qualified health care for cancer patients. As part of this study, we examined the Decree of the Council of People's Commissars of the USSR issued on April 30, 1945, No. 935, titled «On Measures to Improve the Cancer Care of the Population» (hereinafter — the Decree of the CPC). This decree aimed to create an integral multi-level system of health care in the USSR. Simultaneously, it focused on organizing separate links of oncology service. By the end of the Great Patriotic War (hereinafter — GPW), it was necessary to organize a full-fledged system of specialized health care for cancer patients. However, the implementation of these goals faced several difficulties. The post-war period brought unfavorable conditions; including destroyed infrastructure over large areas and a shortage of medical personnel. The efforts invested in the implementation of the Decree of the CPC, the involvement of various departments, truly represent a feat of the Soviet people. The structural transformation of the oncology service, approved by the Decree of the CPC, formed the basis of the system of health care for cancer patients, which continues to operate successfully and is constantly improving.

Keywords: organization of health care; oncology service; cancer prevention; cancer diagnosis; accessibility of health care; the Great Patriotic War

ступность медицинской помощи; Великая Отечественная война

Для цитирования: Аксенова И.А., Попова Н.В., Старинский В.В., Ходакова О.В. Вехи в истории создания онкологической службы Российской Федерации: анализ предпосылок, значимости и результатов реализации исторического Постановления 1945 года. Обзор архивных материалов в канун 80-летия постановления Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению». *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 783-793.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-783-793

✉ Контакты: Аксенова Ирина Алексеевна, 2443632@mail.ru

В настоящем исследовании были использованы библиографический и архивный методы исследования. Было проанализировано Постановление СНК и его вклад в совершенствование организации системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. По материалам музея МНИОИ им. П.А. Герцена, музея ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и Государственного архива Российской Федерации проведен отбор и анализ документов, предшествующих утверждению Постановления СНК, в части формирования предпосылок к его утверждению. В Государственном архиве Российской Федерации проведен отбор и анализ документов, собранных в рамках проведения государственной проверки реализации Постановления СНК в части оценки полноты исполнения, выявления и определения причин факторов, повлиявших на результат.

Предпосылки

История организации противораковой борьбы в России насчитывает ряд этапов, начиная с создания первых отдельных онкологических центров, отделений в конце XIX – начале XX вв. до настоящего времени.

Отправной точкой организации противораковой борьбы следует считать основание в 1889 г., а в 1903 г. — открытие по инициативе профессора Л.Л. Левшина Ракового института при Московском университете, построенного на частные пожертвования купцов [1, 2]. Несмотря на недостаток средств, оснащения и оборудования, в институте начато лечение онкологических больных и проведение экспериментальных исследований. Фактически лечение онкологических больных в царской России того периода осуществлялось на частые пожертвования только в двух учреждениях: купца Морозова в Москве (1903 г.) в одноименном институте и купца Елисеева в Петербурге (1911 г.) в небольшой больнице призрения женщин, больных раком [3, 4].

Важнейшим этапом в создании онкологической службы Российской Федерации является

For Citation: Irina A. Aksenova, Nadezhda V. Popova, Valeriy V. Starinsky, Olga V. Khodakova. Milestones in the History of the Establishment of the Oncological Service of the Russian Federation: Analysis of the prerequisites, significance and results of the implementation of the Historic Decree of 1945. Review of archival materials on the eve of the 80th anniversary of the Decree of the Council of People's Commissars of the USSR of 30.04.1945 No. 935 «On Measures to Improve the Cancer Care of the Population». *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 783-793. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-783-793

выделение онкологии в самостоятельную дисциплину. В 1910 г. проф. Военно-медицинской академии и военно-полевой хирург Н.Н. Петров опубликовал первое российское руководство по онкологии «Общее учение об опухолях» [5], а следом была издана вторая книга «Химические и биологические способы распознавания раковой болезни» (1914) [6]. Во «Врачебной газете» Н.Н. Петров сформулировал большой задел предстоящих задач: «Предупреждение опухолей — область, целиком относящаяся к задачам будущего и почти не имеющая за собой прошлого и настоящего» (1911) [3]. Фактически этими трудами был заложен фундамент для дальнейших практических и научных разработок в стране.

Большую роль в привлечении внимания к лечению онкологических заболеваний в России сыграли врачебные общества. В Санкт-Петербурге в 1909 г. было организовано Всероссийское общество борьбы с раковыми заболеваниями. В рамках программы I Всероссийского съезда (1914 г.) по борьбе со злокачественными новообразованиями входили вопросы организации противораковой борьбы, впервые прозвучало, что рак — болезнь социальная [7]. Отсутствие надежных сведений об уровне и особенностях распространённости рака в масштабах страны не позволяло четко определить программу противораковых мероприятий.

В 1918 г. в Петрограде по инициативе проф. М.И. Нейменова был организован Государственный рентгенорадиологический и радиологический институт, позднее переименованный в Центральный рентгенорадиологический и раковый институт. В 1924 г. в Москве открылся Центральный институт рентгенологии и радиологии.

Внедренная в 1923–1924 гг. обязательная регистрация причин смерти лиц, умерших в городах СССР, создала предпосылки для формирования объективной оценки онкологической ситуации в стране. В 1922 г. в СССР была разработана первая классификация причин смерти, которая была принята в 1924 г. [8, 9]. В 1931 г. на I Всесоюзном съезде онкологов была отмечена

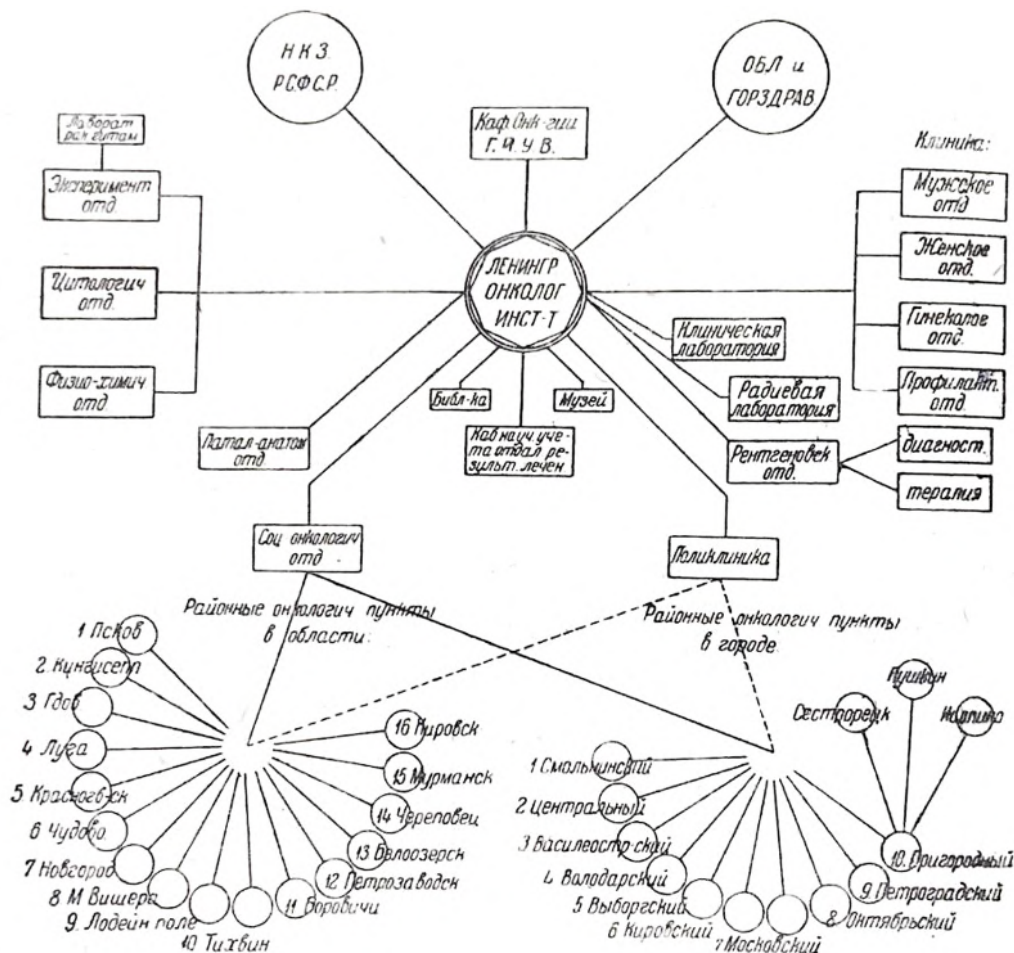


Схема организации Онкологического института и противораковой сети в Северо-Западном регионе РСФСР 1926–1936 гг.
Scheme of organization of the Oncological Institute and anti-cancer network in the North-West region of the Russian Soviet Federative Socialist Republic, 1926–1936

важность учета больных ЗНО и рекомендовано введение обязательной сигнальной регистрации заболевших с централизованной обработкой этих данных [10].

По инициативе Н.Н. Петрова 25 февраля 1925 г. в Петрограде было созвано первое «Совещание при Наркомздраве РСФСР по борьбе с раком», на котором были сформированы первые предложения по формированию онкологической службы. Н.Н. Петрову удалось обосновать открытие Ракового института на базе больничного отделения Мечниковской больницы и Противоракового пункта Ленинградского пункта Ленинградского Губздравотдела [3].

В апреле 1930 г. в Москве был учрежден специальный комитет в составе известных профессоров П.А. Герцена, В.Н. Розанова и В.Р. Хесина, которому было поручено разработать положение Московской онкологической организации. В соответствии с этим положением была проведена первая Московская областная онкологическая конференция, положившая начало планомерному развитию борьбы против рака с участием врачей, государственных органов и общественности [11].

Резолюция I Всероссийского совещания по борьбе со злокачественными опухолями, утвержденная в 1925 г. народным комиссаром здравоохранения Н.А. Семашко, по существу явилась первым в истории нашей страны документом об организации оказания онкологической помощи населению.

В 1926 г. под руководством проф. Н.Н. Петрова на территории больницы имени И.И. Мечникова было открыто отделение онкологии, а в марте 1927 г. — Научно-практический онкологический институт Ленинградского губернского отдела здравоохранения¹. Название «онкологический», вместо обычного для подобных учреждений эпитета «раковый», было предложено Н.Н. Петровым и принято на том основании, что это более правильное обозначение задач института, посвященного не только раковой болезни, но всем видам новообразований, в т. ч. и доброкачественным [12].

Наряду с лечебно-практической деятельностью и научно-исследовательской работой над важнейшими вопросами борьбы с раком, задачи

¹ Приказ по Ленинградскому Губернскому отделу здравоохранения от 16 марта 1927 года № 30.

профилактики злокачественных опухолей с первых же дней открытия Онкологического института заняли свое место в плане работ, особенно по развертыванию онкологической сети — основы для работы по охвату населения и выявлению ранних форм заболевания [12].

За этим следовало открытие институтов и клиник в Свердловске (1930), Воронеже (1930), Новгороде (1930), Ростове (1931), Томске (1936). В данных центрах проводилось хирургическое и лучевое лечение злокачественных опухолей, а также велась научная работа [13].

К 10-летию своего существования Институт онкологии Народного Комиссариата здравоохранения РСФСР пришел с крупнейшей в Союзе клиникой из 4 отделений (мужское, женское, гинекологическое, профилактическое) на 200 штатных и 10 резервных коек. Была создана сеть противораковых пунктов для обслуживания населения Ленинградской области, открыты противораковые пункты в 13 городах Северо-Западного региона РСФСР, некоторые из которых существуют до настоящего времени (например, в Новгороде и Боровичах) (см. рисунок [14]).

Важной вехой противораковой борьбы в нашей стране явилось Постановление СНК РСФСР от 23.11.1934 № 1135 «Об организации борьбы с раковыми заболеваниями», предусматривающее создание Центральных онкологических поликлиник (Москва, Ленинград), специальных онкологических поликлиник и онкологических отделений для своевременной диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями (Воронеж, Ростов на Дону, Новосибирск, Свердловск), а также онкологических отделений в 52 краевых и областных центрах.

Вместе с вышеуказанным Постановлением «в целях объединения всего дела борьбы со злокачественными опухолями» было поручено организовать в Москве Центральный объединенный государственный онкологический институт Наркомздрава и Мосгорздрава на базе бывшего Института для лечения опухолей 1-го Московского медицинского института.

В 1938 г. он был переименован в Центральный научно-исследовательский онкологический институт, на базе которого была создана кафедра онкологии, которую возглавил профессор Я.М. Брускин (приказ Наркомздрава СССР от 29.10.1939 № 380).

Приказом Наркомздрава СССР от 28.05.1940 № 273 «О введении единой номенклатуры учреждений здравоохранения» была утверждена номенклатура медицинских учреждений, в которой впервые определены термины «онкологический диспансер» и «онкологический пункт».

Таким образом, развитие подходов в оказании медицинской помощи пациентам с онкологиче-

скими заболеваниями в годы, предшествующие ВОВ, можно охарактеризовать как планомерную и поэтапную работу ряда важнейших направлений по: созданию сети специализированных онкологических учреждений; организации научно-исследовательских институтов, осуществляющих разработку и совершенствование методов диагностики и лечения онкологических больных; организации учета больных и подготовку врачей-онкологов.

Накануне ВОВ сформировались предпосылки для существенных изменений в организации оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. В годы ВОВ в условиях развертывания военных госпиталей на базе профильных медицинских организаций, привлечения врачей-специалистов к оказанию медицинской помощи раненым объемы специализированной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями были минимальны.

В 1944 г. по инициативе проф. А.И. Савицкого было создано управление противораковыми учреждениями Наркомздрава СССР, а сам он стал первым руководителем онкологической службы в нашей стране. Заведующим онкологическим отделом Наркомздрава был назначен проф. Б.В. Милонов.

В 1944 г., когда оккупированные во время ВОВ территории нашей страны были освобождены и близилась победа над фашистской Германией, в РСФСР проведена оценка состояния сети онкологических учреждений. Так, на 1 мая 1944 г. в РСФСР в рамках оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями фактически функционировало 3 института, 11 онкологических стационаров на 898 коек, 3 онкологических диспансера и 52 онкологических пункта².

В 1944 г. в докладе заместителя Наркома здравоохранения РСФСР С.В. Курашова о состоянии противораковой борьбы в РСФСР и задачах органов здравоохранения основными проблемами, стоявшими перед системой здравоохранения на момент завершения ВОВ, были отмечены недостаточность сети онкологических учреждений, малое количество врачей-онкологов, недостаточная подготовка врачей-специалистов в части ранней диагностики онкологических заболеваний, неудовлетворительный статистический учет онкологических больных, недостаточная санитарно-просветительная работа, поздняя обращаемость, концентрация диагностических возможностей в крупных населенных пунктах и отдаленность от периферии, неорганизованная работа по оценке эффективности лечения и

² О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению // ГА РФ. Ф. Р5446. Оп. 48. Д. 2108. Л. 1-156

отдаленных результатов, а также недостаточная организация работы по оказанию необходимой медицинской помощи инкурабельным больным.

В части дальнейшего развития онкологической службы РСФСР были сформированы основные задачи. Наиважнейшей из них была определена задача по созданию единой системы учета, регистрации, форм отчетности, бланков для истории болезни и онкокарт, а также формированию статистики заболеваемости и смертности.

Наряду с этим важными направлениями работы также определены: подготовка кадров; оснащение медицинских учреждений рентгенологической, электрохирургической и эндоскопической аппаратурой, аппаратурой для лечения радием; определение единых подходов к методам лечения, стадирования и классификации болезней, номенклатуры опухолей (важно отметить, что вплоть до 1965 г. в нашей стране использовалась собственная классификация болезней, а не Международная классификация болезней); налаживание производства контрастных веществ для исследований; проведение диспансеризации населения старше 35 лет; активная санитарно-просветительная работа и поддержка научно-исследовательской работы.

Вслед за данным докладом в Государственном архиве Российской Федерации, находящимся в разделе истории РСФСР, следует проект приказа, имеющий множество дописок от руки (к сожалению, в имеющихся документах отсутствуют имена участников в составлении проекта приказа), и представляющий собой прообраз приказа, ставшего беспрецедентным и исторически значимым в организации работы онкологической службы нашей страны, не имеющего в мире аналогов по масштабности и схожих условий реализации.

Основные позиции Постановления Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению»

В 1945 г. в период проведения освободительных боев советскими солдатами уже на территории Восточной Европы было подготовлено и утверждено постановление Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению» (далее — Постановление СНК), которое приказом по Наркомздраву СССР от 24.05.1945 № 323 (далее — Приказ) было объявлено для руководства и исполнения на территории нашей страны.

На народных комиссаров здравоохранения союзных и автономных республик, заведую-

щих краевых, областных, городских отделов здравоохранения были возложены обязательства инфраструктурных преобразований онкологической службы, организации дополнительных коек для лечения онкологических пациентов, образовательных и научно-практических мероприятий для врачей. Вместе с этим требовалось восстановить в медицинских институтах работу кафедр онкологии, проработать вопросы санитарно-просветительской работы, организовать систему учета пациентов с онкологическими заболеваниями и провести ряд других мероприятий.

Для полноценной организации условий для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в 1945–1946 гг. требовалось организовать 24 республиканских онкологических диспансера (1945 — 16, 1946 — 8) с общим количеством коек — 605, а также 83 краевых, областных и 19 городских онкологических диспансеров с общим количеством коек — 2 880. В структуре онкологических диспансеров следовало предусмотреть лечебно-диагностические стационары, лаборатории, рентгеновские диагностические и терапевтические установки, а также проведение радиевой терапии. Данные структурные подразделения уже предусматривали обеспечение комплексного подхода к лечению пациента с онкологическим заболеванием.

Для временного проживания пациентов из отдаленных территорий региона, нуждающихся в уточнении диагноза, проведении лучевой и иной терапии, не требующей госпитализации, а также ожидающих госпитализации в онкологический диспансер, при каждом республиканском, краевом, областном онкологическом диспансере требовалось создать бесплатные пансионаты для приезжающих на 15–20 коек каждый. В пансионате пациентов требовалось обеспечить полным питанием и медицинским уходом. На всей территории СССР была запланирована организация 123 пансионатов на 2 160 коек. Таким образом, обеспечение пациентов с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в диагностике и лечении, доступной медицинской помощью стояла во главе решаемых организационных задач.

Высокую позицию в перечне задач уже в то время занимала проблема пациентов, нуждающихся в паллиативном и симптоматическом лечении, для которых при республиканских, краевых, областных диспансерах или онкологических, рентгенологических институтах следовало организовать онкологические больницы (отделения) для хроников (в нашем понимании — хосписы), с этой целью за период 1945–1946 гг. на территории СССР было запланировано открыть 5 000 коек.

Наряду с организуемыми диспансерами в 1945–1946 гг. необходимо было дополнительно развернуть 12 000 коек для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в крупных и наиболее оснащенных больницах общей лечебной сети республиканского, краевого, областного и городского подчинения в виде отдельных структурных подразделений или отдельных палат, обслуживаемых хирургами, гинекологами, терапевтами и пр., а также 15 000 коек (включая вышеуказанные 5 000 коек для хроников) для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями за счет приспособления зданий, выделяемых местными исполкомами и за счет нового строительства (в 1946 г.). В двухмесячный срок после утверждения Приказа требовалось представить на рассмотрение планы развертывания, строительства и оборудования онкологических учреждений, а также утвердить сметы на их содержание.

Для осуществления проведения радиевой терапии радиологической комиссии Наркомздрава СССР поручено определить потребность расфасованного радия для обеспечения онкологических диспансеров и рентгенорадиологических институтов. Для осуществления работы по изготовлению, расфасовке и промеру медицинских радиоактивных препаратов запланировано построить в 1945 г. центральную лабораторию, а также хранилище для радия при Московском рентгенорадиологическом институте им. В.М. Молотова (в настоящее время Российский научный центр рентгенорадиологии).

Начальнику Главмединструментпрома в течение 1945 г. было поручено изготовить специальный инструментарий и эндоскопическую аппаратуру для онкологических и радиологических учреждений и сформировать план по данным работам на 1946 г.

Начальнику Главхимфармпрома обеспечить выпуск контрастных веществ (торотраст, иодипин, липиодол и др.) для рентгенодиагностических целей.

Начальнику Главмедснабсбыта обеспечить в III и IV кварталах 1945 г. вновь организуемые онкологические учреждения необходимым медицинским имуществом и материалами.

Для организации онкологических диспансеров, пансионатов, онкологических больниц (отделений) для хроников утверждены типовые положения, включающие общие положения, задачи, структуру и руководство.

В городах республиканского и областного подчинения с населением более 100 000 чел. на базе крупных поликлиник за 1945–1946 гг. предусмотрено создание 300 городских онкологических пунктов. Типовое положение об онкологическом пункте предусматривало возложение на него за-

дач по обеспечению населения консультациями, мероприятий по диагностике онкологических заболеваний, учету онкологических больных, систематическому наблюдению, организации патронажа пациентов на дому, изучению заболеваемости, смертности и эффективности лечения, организации санитарно-просветительной работы, разбору запущенных случаев, представлению отчетности в онкологический диспансер.

Структура онкологического пункта предполагала наличие 2 кабинетов для приема больных (хирургический и гинекологический), операционной для амбулаторных операций и биопсий, перевязочной и кабинета регистрации и статистики. Онкологический пункт должен быть обеспечен возможностью производства в срочном порядке рентгенодиагностических, лабораторных и гистологических исследований.

Наряду с онкологическими пунктами предусматривалось также создание онкологических кабинетов в крупных городских и сельских поликлиниках с числом посещений свыше 15 000 в год.

В задачи онкологического кабинета входило повышение онконастороженности среди врачей первичного звена, регистрация и учет онкологических больных, представление отчетности в вышестоящий онкологический пункт или диспансер.

Пристальное внимание также было обращено к решению кадрового вопроса. Предусмотрено возвращение в онкологическую службу врачей-онкологов, радиологов, рентгенотерапевтов, привлеченных в военное время к оказанию медицинской помощи не по специальности. В 1945 г. запланировано обучение врачей 150 врачей-онкологов, 200 рентгенологов и радиологов в рамках усовершенствования и переподготовки, а также подготовки среднего медицинского персонала: рентгентехников, техников-рентгенотерапевтов, техников-радиологов (всего — 450 чел.). В образовательных программах для обучения терапевтов, хирургов, гинекологов, рентгенологов, стоматологов, дермато-венерологов, отоларингологов и урологов следовало предусмотреть раздел, посвященный вопросам диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Для онкологических, рентгено-радиологических научно-исследовательских институтов в 1945–1946 гг. начальнику Управления кадров Наркомздрава СССР было поручено предусмотреть выделение 90 мест для аспирантов (ординаторов).

Для обеспечения данной работы начальнику ГУМУЗ Наркомздрава СССР было поручено восстановить работу кафедр онкологии в Киевском, Харьковском, Казанском и Новосибирском институтах, а также организовать кафедры онкологии в институтах Тбилиси, Баку и Одессы.

Широкую работу запланировано провести по направлению повышения знаний врачей первичного звена по вопросам организации противораковой борьбы и раннего выявления злокачественных новообразований в объеме 24-часового обучения (6–8 занятий), а также проведения городских конференций с привлечением специалистов медицинских и научно-исследовательских институтов по данным вопросам. Начальнику Медгиза было поручено издание в 1945 г. инструкций и руководств по ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний.

В рамках санитарного просвещения населения соответствующему отделу Наркомздрава СССР было поручено издать методические материалы по массовой противораковой пропаганде.

Директору Государственной медицинской библиотеки надлежало в двухнедельный срок передать Наркомвнешторгу СССР заказ (на 30 000 рублей) на иностранную периодическую литературу и монографии для комплектования библиотек научно-исследовательских онкологических и рентгенорадиологических учреждений.

Важнейшим направлением создания онкологической службы явилась организация надежной системы учета онкологических заболеваний, которая требовала в двухнедельный срок разработки и утверждения формы учета заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, а также практическое их внедрение в медицинских организациях с 1 сентября 1945 г. Данная работа была поручена начальнику отдела медицинской и санитарной статистики Наркомздрава СССР.

В декабре 1945 г. запланировано созвать Всесоюзную онкологическую конференцию.

В лечебно-профилактических отделах наркомздравов союзных и автономных республик, краевых, областных и городских здравотделах предусматривалось введение должности врача-инспектора по борьбе против рака.

Доклады по исполнению пунктов Приказа требовалось предоставлять Народному комиссару здравоохранения СССР ежемесячно.

Ключевым событием в организации онкологической службы на территории СССР явилось утверждение 19.05.1945 Народным комиссаром здравоохранения СССР Положения о Противораковом комитете при Наркомздраве СССР как высшем научно-методическом и консультационном центром по вопросам организации в СССР непосредственно оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, научно-исследовательской работы в области онкологии, подготовки кадров специалистов-онкологов и санитарно-просветительской работы среди населения в части онкологических заболеваний.

Реализация Постановления СНК

В рамках реализации Постановления СНК в Государственном архиве Российской Федерации имеется большое количество отчетов за период 1945–1951 гг., но авторами принято решение основное внимание обратить на результаты комплексной проверки исполнения приказа Министерством Государственного контроля СССР, проведенной в декабре 1951 г.³, включая объяснения к актам проверки Начальника отдела онкологической помощи Министерства здравоохранения СССР тов. С.Н. Анфилогова⁴.

По данным актов проверки Министерства Государственного контроля, на конец 1945 г. была организована работа только 33 онкологических диспансеров (план — 77: 16 республиканских и 61 краевых, областных и городских), в 1946 г. — 85 (план на 1945–1946 — 126: 24 республиканских и 102 краевых, областных и городских)⁵. Новое строительство онкологических стационаров за период 1946–1950 гг. осуществлялось в крайне ограниченном объеме ввиду того факта, что выделяемые капиталовложения в основном направлялись на восстановление лечебных учреждений в районах, пострадавших во время ВОВ⁶.

Наряду с этим была установлена ошибка между Приказом и Постановлением СНК в части проведенных расчетов при планировании количества коек для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Так, допущена математическая ошибка при сложении организуемых коек между годами: в Постановлении СНК предусмотрена организация 15 000 (на 1945–1946 гг.) к имеющимся на конец 1944 г. 1 856 (суммарно 16 856), Приказом 15 000 были приплюсованы к планируемому в 1945 г. 12 000 койкам (27 000).

Таким образом, произошло существенное превышение планируемого количества. В 1947 г. данная ошибка была исправлена и откорректирован план 1947 — 15 915, 1948 — 16 015, 1949 — 16 130, 1950 — 16 255. Однако по факту в 1946 г. в городах было организовано всего 8 762 койки для онкологических больных, 1947 — 9 413, 1948 — 9 773, 1949 — 10 541, 1950 — 11 661 койка⁷.

³ Акт проверки выполнения постановления СНК СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению» за 1946–1951 гг., зарегистрированный Министерством Госконтроля СССР 22 декабря 1951 г. за № 4643 // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 3-21.

⁴ Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфилогова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

⁵ Справка о наличии онкологических диспансеров по данным годовых статистических отчетов Минздрава СССР за 1945–1950 гг. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 30-35

⁶ Объяснение к акту Госконтроля СССР от 21.12.1951 от заместителя начальника Управления капитального строительства Минздрава СССР // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 27-28.

⁷ Объяснение о планировании больничных коек для онкологических больных от начальника Планово-финансового Управления Минздрава СССР // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 29.

Недостижение запланированных показателей было обусловлено крайне ограниченным строительством, а также отсутствием дифференцировки специфики больничных коек в народно-хозяйственном плане, ежегодно утверждаемом союзным Правительством, и, соответственно, отсутствием возможности их отдельного планирования и контроля организации⁸.

В условиях отсутствия необходимого объема строительства онкологических диспансеров основное усилие было сделано на организацию коек в многопрофильных медицинских организациях. Но и в рамках данной работы также возникала осязаемая проблема в отсутствии достаточных для этого помещений. Фактически половина онкологических учреждений не была организована так, как это было предусмотрено Постановлением СНК ввиду отсутствия целостного учреждения, функционирования в виде разрозненных помещений в разных зданиях⁹.

В рамках оснащения медицинским оборудованием онкологических диспансеров и онкологических отделений также имела проблема — простой. В 1949–1950 гг. в рамках снабжения был выделен 241 рентгенотерапевтический аппарат (147 — отечественных и 94 — импортных)¹⁰. Из общего количества рентгенотерапевтических аппаратов (374 единицы) по данным Центрального НИИ рентгенологии и радиологии им. В.М. Молотова (в наши дни ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) 86 рентгенотерапевтических аппаратов простаивало по причинам отсутствия их установки (нет помещения, некомплектный), отсутствия кадров, неисправности, отсутствия защиты¹¹.

Снабжение онкологических диспансеров радием с 1945 г. начато не было, Радиевый институт Академии наук СССР, на который была возложена данная обязанность, дополнительным постановлением Правительства был освобожден от фасовки радия для медицинских целей (вероятно, по причине участия Радиевого института в реализуемом атомном проекте под руководством И.В. Курчатова). Министерство здравоохранения СССР в 1946–1948 гг. изыскало возможность организации расфасовки радия в системе МВД. Мелкая расфасовка радия, необходимая для лечения злокачественных новообразований кожи губы, языка была организована только в 1951 г.¹²

⁸ Объяснение к акту Госконтроля СССР от 21.12.1951 от заместителя начальника Управления капитального строительства Минздрава СССР // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 27-28.

⁹ Выписка из обзора о ходе выполнения приказа министра здравоохранения СССР № 870 от 21.11.1949 по развертыванию сети онкологических учреждений в РСФСР // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 36-51.

¹⁰ Справка о снабжении онкологических диспансеров и др. учреждений рентгенотерапевтической аппаратурой 1949-1951 гг. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 71.

¹¹ Справка Центрального НИИ рентгенологии и радиологии им. В.М. Молотова о бездействующих и неустановленных рентгенотерапевтических аппаратах на 01.12.1951 // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 76-80.

¹² Справка о снабжении радием онкологических и лечебных учреждений за 1948-1951 гг. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 72.

По данным проверки Министерства Государственного контроля, Министерство здравоохранения СССР выделило радий для 133 онкологических учреждений (из 150 предусмотренных), из них в 12 учреждениях даны новые отечественные телерадиевые аппараты «радиевая пушка». Онкологические учреждения снабжены радиологическим инструментарием и изделиями из амаллической резины. Организация радиологического лечения в онкологических учреждениях осуществлялась строго после создания для этого необходимых условий (помещение, кадры, оборудование), что явилось причиной невыполнения запланированных показателей¹³.

Заслуживающим интересом является и тот факт, что по данным годовых отчетов Министерств здравоохранения Союзных республик за 1950 г., из 142 онкологических диспансеров лишь в 64 имелись собственные стационары с общим количеством коек 3 358 (из 3 485 запланированных), остальные диспансеры имели стационары на базе других медицинских организаций в порядке объединения. Отсутствие в составе 78 онкологических диспансеров собственных стационаров было обусловлено отсутствием строительства и непредоставлением местными исполкомами помещений для органов здравоохранения¹⁴.

Из организованных 142 онкологических диспансеров проводило рентгеноскопию 110 (77,4 %), рентгенографию — 108 (76,0 %), цистоскопию — 85 (59,9 %), бронхоскопию — 40 (28,3 %), эзофагоскопию — 48 (33,8 %), ректоскопию — 89 (62,7 %), биопсию — 116 (81,7 %), лабораторные анализы — 112 (78,9 %). Из 878 учреждений, на базе которых развернуты диспансерные отделения больниц (кабинетов), проводило рентгеноскопию 557 (63,4 %), рентгенографию — 469 (53,4 %), цистоскопию — 190 (21,6 %), бронхоскопию — 37 (4,2 %), эзофагоскопию — 58 (6,6 %), ректоскопию — 252 (28,7 %), биопсию — 338 (38,5 %), лабораторные анализы — 566 (64,5 %)¹⁵.

В актах проверки было отмечено, что значительная часть врачей, работающих в сети онкологических учреждений, не овладела методами инструментальных исследований¹⁶.

В части развертывания пансионатов при онкологических учреждениях в городах и рабочих поселках сложилась следующая ситуация: на 1945–1946 гг. было запланировано разверты-

¹³ Справка о снабжении радием онкологических и лечебных учреждений за 1948-1951 гг. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 72.

¹⁴ Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфиломова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

¹⁵ Справка о диагностических методах исследования онкологических больных по данным годовых отчетов Министерств здравоохранения Союзных республик за 1950 год // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 65.

¹⁶ Стенограмма совещания у заместителя Министра Государственного контроля СССР г. Кулакова П.Х. от 05.02.1952. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 157-185.

вание 123 пансионатов (2 160 коек), фактически на конец 1949 развернуто 36 пансионатов (764 койки), 1950 — 44 пансионата (707 коек). Основная причина — отсутствие необходимых площадей¹⁷.

Запланированная Всесоюзная онкологическая конференция состоялась в январе 1947 г. в Ленинграде. На конференции были доложены первые итоги работы массовых профилактических осмотров жителей Ленинграда, инициированных Н.Н. Петровым, которые уже в 1948 г. были внедрены в практику работы медицинских учреждений в масштабах всей страны¹⁸, и на которые мобилизовали внимание врачей-специалистов к вопросам онкологических заболеваний, и существенно повлияли на изменение (снижение) удельного веса запущенных форм онкологических заболеваний [3]. Например, в РСФСР процент запущенных случаев в 1947 г. составил 42 % всех первично учтенных онкологических больных, а в 1950 г. — 31,5 %^{19,20}.

Вместе с этим была развернута широкая работа по выявлению и лечению предраковых заболеваний. Например, имеются данные, что в 1950 г. у 0,95 % из всех прошедших профилактические осмотры были выявлены предраковые заболевания, и из общего числа женщин с эрозией шейки матки, получивших лечение, излечение отмечено у 76 %²¹.

Особое внимание уделено изучению причин поздней диагностики онкологических заболеваний, в рамках которого анализу должен был подвергаться каждый такой случай. Был организован контроль и ликвидация пассивного отношения медицинских работников к ошибочно установленным диагнозам, неправильному лечению онкологических заболеваний²².

В части обучения врачей-онкологов отмечался недобор количества заявок на переподготовку, вместе с этим Министерство здравоохранения СССР своими приказами и циркулярными письмами неоднократно обращало внимание руководителей органов здравоохранения на неправильное использование врачей, окончивших курсы специализации по онкологии. Отмечались факты привлечения врачей-онкологов к оказа-

нию медицинской помощи не по профилю, а также отказа врачей, прошедших курсы специализации по онкологии, от работы в онкологических учреждениях²³.

В рамках исполнения Постановления СНК Министерство здравоохранения СССР включило в обучающие программы усовершенствования широкого круга врачей-специалистов вопросы онкологии²⁴.

В 1950 г. в практическую работу врачей-онкологов была внедрена единая клиническая классификация рака и единые методики комбинированного лечения основных и главных локализаций онкологических заболеваний²⁵.

Заключение

Постановление СНК способствовало кардинальным изменениям в организации медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, сменив оказание медицинской помощи врачами общей лечебной сети на квалифицированную медицинскую помощь врачей-онкологов специализированных медицинских организаций. Оно определило задачи и формы противораковой борьбы, место, положение и роль онкологических учреждений в общей системе противораковых мероприятий. Несмотря на все трудности, возникшие в ходе реализации, важно отметить, что Постановление СНК стало крайне значимым в истории развития онкологической службы в нашей стране.

В послевоенные годы, в условиях разрушенной инфраструктуры, дефицита капиталовложений, в т. ч. в новое строительство, и в период широкомасштабного восстановления последствий ВОВ очевидными являются проблемы дефицита медицинских кадров, недостаточной оснащенности медицинских организаций необходимым диагностическим и лечебным оборудованием, факты простоя оборудования, наличие дефектов при оказании медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. В наши дни, в условиях многолетней стабильной работы большой сети онкологических учреждений современная система здравоохранения также регулярно сталкиваемся со схожими проблемами и на решение этих вопросов затрачивается много усилий.

В этой связи не вызывает удивления наличие возникших проблем в ранний послевоенный период и невозможностью их преодолеть

¹⁷ Справка о наличии пансионатов при онкологических учреждениях в городах и рабочих поселках на 31.12.1951. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 82.

¹⁸ Приказ Министра здравоохранения СССР от 26.05.1948 № 312 «О проведении профилактических онкологических осмотров».

¹⁹ Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфилогова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

²⁰ Справка о распределении больных, состоящих на учете в городских онкологических учреждениях по клиническим группам за 1950 год // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 112.

²¹ Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфилогова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

²² Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфилогова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

²³ Справка об использовании врачей, окончивших курсы специализации и усовершенствования по онкологии за период с 1945 г. по 1949 г. и I полугодие 1950 г. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 132-133.

²⁴ Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфилогова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

²⁵ Объяснение к акту проверки Министерства Государственного контроля СССР от 20.12.1951 от начальника Отдела онкологической помощи Минздрава СССР тов. Анфилогова С.Н. // ГА РФ. Ф. Р8009. Оп. 12. Д. 192. Л. 22-26.

в сложившихся условиях, особенно, когда перед системой здравоохранения была поставлена задача становления целой системы оказания медицинской помощи. Нам также очевидно, что сроки для реализации Постановления СНК были чрезвычайно короткими.

Все достигнутые результаты в сложившихся условиях послевоенных лет несомненно являются подвигом советского народа, а также результатом тесного и плодотворного сотрудничества различных ведомств в ходе реализации поставленных государством задач.

Оборачиваясь назад на 80 лет с высоты наших дней и с учетом особенностей современной организации онкологической службы, перед нашими глазами предстают четкие очертания и первые уверенные шаги в развитии в части:

- организации маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями, приближения необходимой медицинской помощи к месту проживания пациентов, создания условий для комфортного пребывания пациентов в ходе диагностики и осуществления лечения;

- определения сроков диагностики и ожидания лечения пациентов с установленными онкологическими заболеваниями, которые в настоящее время фигурируют в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, реализация которых и в наше время в ряде случаев является непростой задачей;

- создания и практического применения единых подходов к диагностике и лечению онкологических заболеваний (прообраз клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи);

- наличия типовых требований к медицинским организациям, структурным подразделениям, оказывающим медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, оснащения онкологических диспансеров, онкологических отделений определенным перечнем медицинского оборудования.

Все достигнутые результаты реализации Постановления СНК, позволившие выстроить совершенно новую систему, создав сеть новых структурных подразделений, заложили основные принципы работы онкологической службы, которые мы успешно развиваем и в наши дни.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Аксенова И.А. — идея публикации, написание текста статьи, работа с архивными документами в Государственном Архиве Российской Федерации по исполнению Постановления СНК;

Попова Н.В. — подборка и заказ дел в Государственном Архиве Российской Федерации, работа с архивными документами по исполнению Постановления СНК в Государственном Архиве Российской Федерации, систематизация результатов;

Старинский В.В. — научное редактирование, написание части раздела по предпосылкам, подбор и анализ архивных документов в части предпосылок;

Ходакова О.В. — научное редактирование.

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

Authors' contributions

Aksenova I.A. — came up with the idea for the publication, wrote the article, worked with archival documents in the State Archives of the Russian Federation on the implementation of the decree of the Council of People's Commissars;

Popova N.V. — selected and ordered the cases in the State Archive of the Russian Federation, worked with the archival documents on the implementation of the Decree of the Council of People's Commissars in the State Archive of the Russian Federation, systematised the results;

Starinsky V.V. — carried out the scientific editing, wrote the part of the section on prerequisites, selected and analysed archival documents on prerequisites;

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Круглянская Н.А., Асеев В.Н. Варвара Алексеевна Морозова. На благо просвещения Москвы. М.: Русский путь. 2008; 173.-ISBN: 978-5-85887-296-2. [Kruglyanskaya N.A., Aseev V.N. Varvara Alekseevna Morozova. For the Good of Moscow Enlightenment. Moscow: Russian Way. 2008; 173.-ISBN: 978-5-85887-296-2. (In Rus)].
2. Зыков В.М. Исторические заметки о возникновении и развитии Института им. Морозовых для лечения страдающих опухолями при Московском университете. Труды Института им. Морозовых для лечения страдающих опухолями. Выпуск 1. М. 1913; 388. [Zykov V.M. Historical notes on the development and development of the Morozov Institute for the treatment of those afflicted from tumors at Moscow University. Proceedings of the Morozov Institute for the treatment of those afflicted from tumors. Issue 1. M. 1913; 388. (In Rus)].
3. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения. Под ред. О. Островской. Санкт-Петербург: Ладога. 2012; 348.-ISBN: 978-5-986-35-052-3. [N.N. Petrov Research Institute of Oncology: 85 years in the service of health care: [collection]. Ed. by Ostrovskoy O. St. Petersburg: Ladoga. 2012; 348.-ISBN: 978-5-986-35-052-3 (In Rus)].
4. Краско А. Петербургское купечество. Страницы семейных историй. М.: Центрполиграф. 2010; 416. [Krasco A.V. Petersburg merchants: pages of family stories. Moscow: Publishing House Tsentrpoligraf. 2010; 416. (In Rus)].

5. Петров Н.Н. прив.-доц. Имп. Воен.-мед. акад. и СПб. жен. мед. ин-та. Общее учение об опухолях: (патология и клиника). Санкт-Петербург: Гигиена и санитария. 1910; 373. [Petrov N.N. Priv.-Doz. Imp. Military-Med. Acad. and St. Petersburg Women's Medical Institute. General doctrine of tumors: (pathology and clinic). St. Petersburg: *Hygiene and Sanitation*. 1910; 373. (In Rus)].
6. Проф. Н.Н. Петров. Химические и биологические способы распознавания раковой болезни. Изменения в моче, желудочном соке, крови и кровяной сыворотке раковых больных. Петроград: В кн. В.С. Эттингера Практическая медицина. 1914; 47. [Prof. N.N. Petrov. Chemical and biological methods of cancer recognition. Changes in urine, gastric juice, blood and blood serum of cancer patients. Petrograd: In V.S. Ettinger's book *Practical Medicine*. 1914; 47. (In Rus)].
7. Гейнац В.Н., Скробанский К.К. Труды Первого Всероссийского Съезда по борьбе с раковыми заболеваниями. Петроград 31 марта – 3 апреля 1914 г. Петроград: Орбита. 1915; 475. [Geynats V.N., Skrobanskiy K.K. Proceedings on the First All-Russian Cancer Control Congress. Petrograd. March, 31 — April, 3, 1914. Petrograd: *Orbita*. 1915; 475. (In Rus)].
8. Мерков А.М., Константинов Г.Ф., Гражуль В.С. О целесообразности сближения советской и международной номенклатур болезней и причин смерти. *Гигиена и санитария*. 1958; 7: 49-56. [Merkov A.M., Konstantinov G.F., Grazhul V.S. The feasibility of convergence of Soviet and international nomenclatures of diseases and causes of death. *Hygiene and Sanitation*. 1958; 7: 49-56. (In Rus)].
9. Стародубов В.И., Кобякова О.С., Деев И.А., et al. Отечественный и зарубежный опыт внедрения МКБ-11: проблемы и возможные решения. *Профилактическая медицина*. 2023; 26(7): 21-29.-DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20232607121>. [Starodubov V.I., Kobyakova O.S., Deev I.A., et al. Domestic and foreign experience of the ICD-11 implementation: problems and possible solutions. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 26(7): 21-29.-DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20232607121>. (In Rus)].
10. Чиссов В.И., Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В. 70 лет онкологической службе России. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2015; 394.-ISBN 978-5-85502-202-5. [Chissov V.I., Caprin A.D., Aleksandrova L.M., Starinsky V.V. 70 Years of Oncologic Service of Russia. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2015; 394.-ISBN 978-5-85502-202-5 (In Rus)].
11. П.А. Герцен: к 100-летию со дня рождения (1871-1971). Под ред. В.В. Кованова. Москва: Медицина. 1972; 55. [P.A. Herzen: on the 100th anniversary of his birth (1871-1971). Ed. by V.V. Kovanov. Moscow: *Medicine*. 1972; 55. (In Rus)].
12. Пять лет деятельности онкологического института Ленинградского отдела здравоохранения 1926-1931: установка по важнейшим отделам онкологии. Под ред. Н.Н. Петрова, А.О. Верещинского, Н.Н. Никольского и др. Ленинград: Ленинградское медицинское издательство. 1932; 96. [Five years of activity of the Cancer Institute of the Leningrad Health Department 1926-1931: Setting for the most important departments of oncology. Ed. by N.N. Petrov, A.O. Vereshchinsky, N.N. Nikolsky, et al. Leningrad: Leningrad Medical Publishing House. 1932; 96. (In Rus)].
13. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Беляев А.М., et al. Становление российской онкологии до Великой Отечественной войны. *Креативная хирургия и онкология*. 2020; 10(1): 74-81.-DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-74-81>. [Gantsev S.Kh., Starinsky V.V., Belyaev A.M., et al. Establishment of Russian Oncology before the Great Patriotic War. *Creative Surgery and Oncology*. 2020; 10(1): 74-81.-DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-74-81>. (In Rus)].
14. Десять лет деятельности Ленинградского онкологического института: 1926-1936. Итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы. Сборник статей. Под ред. заслуж. деятеля науки проф. Н. Н. Петрова и доц. С.А. Холдина. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1938; 465. [Ten years of activity of the Leningrad Institute of Oncology: 1926-1936: Results of clinical, research and organizational work: [collection of articles]. Ed. by Prof. N.N. Petrov, Honoured Scientist, and Assoc. Prof. S.A. Kholdin. Leningrad: Medgiz, Leningrad Branch. 1938; 465. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 19.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 13.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

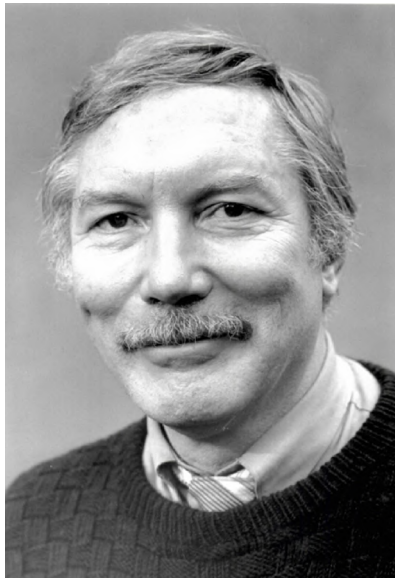
Ирина Алексеевна Аксенова / Irina A. Aksenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9788-1200>, SPIN: 6560-6831.

Надежда Владимировна Попова / Nadezhda V. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8827-002X>.

Валерий Владимирович Старинский / Valeriy V. Starinsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-8307>, SPIN: 9722-6410.

Ольга Владимировна Ходакова / Olga V. Khodakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8288-939X>, SPIN: 2314-6974.





© М.В. Вагайцева^{1,2,3}, А.А. Рязанкина²,
 А.И. Устинова⁵, А.А. Джалилова², Н.О. Волков¹,
 Р.Б. Сенчук¹, Т.Ю. Семиглазова^{2,3}, А.М. Беляев^{2,3}

Развитие паллиативной помощи в Санкт-Петербурге. Посвящается А.В. Гнездилову

¹Санкт-Петербургское государственное казённое учреждение здравоохранения «Хоспис № 1», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

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

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

© Margarita V. Vagaitseva^{1,2,3}, Alla A. Ryazankina², Anastasia I. Ustinova⁵, Anastasia A. Dzhahalilova², Nikolay O. Volkov¹, Ruslana B. Senchuk¹, Tatyana Yu. Semiglazova^{2,3}, Alexey M. Belyaev^{2,3}

Development of Palliative Care in St. Petersburg. Dedicated to A.V. Gnezdilov

¹SPb Gkuz Hospice No. 1, St. Petersburg, the Russian Federation

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

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

⁴Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

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

«Если человека нельзя вылечить,
 это не значит, что ему нельзя помочь»
 Принцип хосписа

«Just because someone can't be healed
 doesn't mean they can't be helped.»
 Hospice principle

Сегодня во всем мире наблюдается рост показателя распространённости злокачественных новообразований, который обусловлен не только увеличением заболеваемости, но и такими факторами, как выявляемость заболевания и повышение длительности жизни пациентов на этапе ремиссии. При этом также выявляется рост показателей инкурабельности онкологических пациентов. Зарубежные исследования указывают на то, что в XXI в. онкологические заболевания оказались основной причиной смертности. Смерть от злокачественных образований в России занимает второе место после болезней системы кровообращения. В случае выявления инкурабельности заболевания пациентам показана паллиативная медицинская помощь. Ежегодно около 40 % госпитализаций в хоспис приходится на онкологическую патологию. В России оказание паллиативной помощи имеет давние истоки, и её характер трансформировался на протяжении всего прошлого века. Целью данной статьи является исторический

Today, the prevalence of malignant neoplasms is increasing worldwide, due to not only an increase in incidence, but also to factors such as detection of the disease and an increase in the life expectancy of patients in remission. It also reveals an increase in the incurability rates of cancer patients. Foreign studies show that cancer has become the main cause of mortality in the XXI century. Death from malignant tumors in Russia ranks second after diseases of the circulatory system. If the disease is found to be incurable, palliative care is indicated for patients. Cancer pathology accounts for about 40 % of hospice admissions each year. Palliative care has a long history in Russia, and its nature has changed over the last century. The purpose of this article is to provide data on the development and overview of the current state of the hospice movement in St Petersburg.

очерк и обзор актуального состояния хосписного движения в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: онкология; паллиативная помощь; паллиативная медицина; паллиативная психология; incurable patient; hospice

Для цитирования: Вагайцева М.В., Рязанкина А.А., Устинова А.И., Джалилова А.А., Волков Н.О., Сенчук Р.Б., Семиглазова Т.Ю., Беляев А.М. Развитие паллиативной помощи в Санкт-Петербурге. Посвящается А.В. Гнездилову. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 795-804.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-794-804

✉ Контакты: Вагайцева Маргарита Валерьевна, 7707170m@gmail.com

Keywords: oncology; palliative care; palliative medicine; palliative psychology; incurable patient; hospice

For Citation: Margarita V. Vagaitseva, Alla A. Ryazankina, Anastasia I. Ustinova, Anastasia A. Dzhaliлова, Nikolay O. Volkov, Ruslana B. Senchuk, Tatyana Yu. Semiglazova, Alexey M. Belyaev. Development of palliative care in St. Petersburg. Dedicated to A.V. Gnezdilov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 795-804. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-794-804

Введение

Любое тяжелое хроническое заболевание становится драматическим событием в жизни человека. История существования человечества свидетельствует о том, что соматические болезни всегда играли значимую роль в жизни людей. Еще в начале XX в. эпидемии могли приводить к вымиранию целых поселений. Развитие медицинской науки практически истребило такие заболевания массового поражения, как оспа, чума, холера и тиф [1, 2]. Отравления, заражение крови и массовая детская смертность также взяты под контроль в развитых странах. При этом человечество всё ещё подвержено тяжелым заболеваниям индивидуального хронического течения [3]. Поэтому можно утверждать, что широко распространенные хронические заболевания вместо рутинного общинного события получили статус события индивидуального.

Развитие медицины в XX в. привело к закономерному пересмотру моделей отношения общества к болезни. Так, биопсихосоциальная модель, предложенная Джорджем Энгелем в 1977 г. [4], рассматривающая болезнь через призму целостной личности с учетом социальных и психических факторов в условиях соматогенной витальной угрозы, пришла на смену однокомпонентной биомедицинской модели, рассматривающей болезнь исключительно в контексте соматических нарушений [5, 6]. Расширилось само определение «здоровье». В уставе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7] здоровье было определено не только как отсутствие болезней и физических дефектов, но как состояние полного физического, психического и социального благополучия.

Вместе с этим особую значимость стала приобретать паллиативная медицинская помощь. ВОЗ инициировала развитие паллиативной помощи еще 1970-е гг. Доступ к паллиативной медицинской помощи был признан частью фундаментального права человека на обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья и благополучия. Резолюция Всемирной Ассамблеи Здравоохранения WHA67.19 «Укрепление паллиативной медицинской помощи в качестве

одного из компонентов комплексного лечения на протяжении всего жизненного цикла» от 2014 г. [8] включила паллиативную помощь в приоритетные направления развития и призвала обеспечить наличие её, как неотъемлемого компонента, во всех соответствующих глобальных планах по борьбе с болезнями и укреплению систем здравоохранения. Впоследствии резолюция способствовала включению паллиативной помощи в программу Всеобщего охвата услугами здравоохранения как одну из задач, поставленных странами мира при принятии в 2015 г. целей в области устойчивого развития ООН на период до 2030 г. [9]. Также показатели, касающиеся развития паллиативной помощи, стали частью комплексной глобальной системы мониторинга ВОЗ для профилактики неинфекционных заболеваний [10]. Паллиативная помощь включена в IndexMedicus (palliativecare) в дополнение к имеющимся определениям «терминальная помощь» (1968 г.) и «хоспис» (1980 г.) с 1996 г.

Согласно исследованию комиссии Ланцет, более 56,8 млн чел. ежегодно нуждаются в паллиативной помощи, включая 25,7 млн чел. в конце жизни [11]. Прогнозируется, что потребность в паллиативной помощи в условиях старения населения и роста распространенности неинфекционных и других хронических заболеваний во всем мире будет только возрастать [12, 13]. Такая тенденция обосновывает необходимость развития паллиативной помощи на всех уровнях и для всех категорий пациентов.

Если при развитии хронического течения тяжелого заболевания пациент признается incurable, наступает этап его паллиативного лечения. Паллиативный этап течения заболевания неизбежно заканчивается терминальной фазой. Длительность течения паллиативного этапа различается при разных хронических заболеваниях. Так, например, паллиативный этап при неврологических тяжелых хронических заболеваниях может иметь значительную протяжённость [14]. Принято считать, что длительность паллиативного этапа онкологических заболеваний в среднем достигает трёх лет, из которых шесть месяцев, как правило, приходится на терминальную фазу [15].

Паллиативная медицина является разделом медицины, задачей которого является проведение лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние больного. Деятельность паллиативной медицины в Российской Федерации регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ от 19 июля 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению». Паллиативная медицина является частью паллиативной помощи, т. е. системы мероприятий, направленных на поддержание у инкурабельных пациентов качества жизни, оптимального при данном состоянии пациента.

Термин «паллиативный» дословно переводится как временное средство, полумера, и происходит от французского слова «*palliatif*». Французский язык заимствовал термин из греческого, в котором «*паллий*» означает верхнюю одежду или покрывало [16]. Таким образом, смысловое значение укрывающей защитной функции привнесло в термин «паллиативная помощь» его основной смысл, подразумевая под ним временную защиту от тягостных проявлений, но не лечение самой болезни, как таковой. Принято считать, что целесообразно применять паллиативную помощь с момента, когда становится ясно, что радикальное лечение хронического заболевания исчерпывает свой ресурс, однако в последнее время развивается тенденция к интеграции паллиативной медицинской помощи в куративный этап лечения, особенно для онкологических больных, что улучшает приверженность лечению, качество жизни и позволяет избежать ненужных страданий [17–19]. Оказание такого мультидисциплинарного вида медицинской помощи направлено на облегчение всех видов состояний, проистекающих из неизлечимого заболевания, включая не только лечение тягостных симптомов, но и психологическую, социальную и духовную помощь как пациенту, так и его семье, переживающей угрозу жизни близкого человека или тяжелую утрату в случае смерти больного [15, 20].

Паллиативная помощь сегодня активно развивается. Паллиативная медицина получила статус специальной дисциплины, имеющей собственную статистику [21].

История развития паллиативной помощи

Увеличение численности неизлечимых пациентов в современном мире обуславливает рост медицинских социально-экономических проблем, решением которых занимаются службы паллиативной медицины. Одним из вариантов предоставления паллиативной помощи является хоспис [22]. Изначально, в отличие от паллиативных отделений, где могут быть представле-

ны заболевания разных нозологий, хоспис задумывался как медико-социальное учреждение здравоохранения, предназначенное для оказания паллиативной помощи онкологическим больным в последней, терминальной стадии заболевания. По-прежнему сегодня выделяются хосписы для пациентов с ВИЧ.

В настоящее время в России паллиативное отделение является структурной единицей лечебного учреждения, тогда как хоспис — выделенное учреждение здравоохранения [23]. Согласно статистике, в настоящее время половина американских пациентов с тяжелой хронической патологией заканчивает жизнь под опекой хосписной службы, которая чаще оказывает помощь на дому силами выездных бригад хосписов [24].

Латинское слово «*hospes*» первоначально означало гостя. Такими гостями в средние века на востоке становились больные паломники, воины-крестоносцы. Позднее, перекочевав в Европу, слово «*hospes*» в английском языке трансформировалось в слово «*hospice*» — странноприимный дом [25]. В те времена в России такие приюты называли богадельнями.

В 1967 г. бывшая медсестра Сесилия Сондерс, социальный работник, создала в Великобритании первый современный хоспис святого Христофора. Начало философии современного хосписного движения положили ее беседы с умирающим пациентом о том, что могло бы помочь ему прожить остаток жизни достойно [26, 27].

Историю развития хосписов в мире с античных времен и до наших дней представляли разные авторы [27, 28]. В нашей стране первые два хосписа были созданы в Санкт-Петербурге в 1990 и 1991 гг. Этому примеру вскоре последовала Москва. На сегодняшний день в России насчитывается более 130 учреждений паллиативной помощи. Кроме Санкт-Петербурга и Москвы действует еще более 70 паллиативных отделений и хосписов в различных регионах: в Туле, Ярославле, Архангельске, Ульяновске, Омске, Кемерово, Астрахани, Перми, Петрозаводске, Смоленске и в ряде других городов. При этом анализ актуального состояния деятельности хосписов и паллиативных центров в Российской Федерации показывает существенную региональную неоднородность предоставления паллиативной помощи населению, вместе с этим повсеместно подтверждается этический характер ее оказания [29].

Помощь в хосписах может предоставляться как амбулаторно, так и в стационаре. В связи с тем, что паллиативные отделения, как правило, открываются на базе многопрофильных лечеб-

ных учреждений, в них могут находиться пациенты с заболеваниями различной нозологии, которых наблюдают специалисты профильных отделений данного лечебного учреждения. Психоневрологические интернаты и хосписы чаще формируются по принципу выделенной нозологии. В таких случаях в учреждении симптоматической медицины работает профильная бригада паллиативной помощи, при этом в случае необходимости приглашаются специалисты других направлений из городских лечебных учреждений [30, 31]. Обзор зарубежной литературы показывает, что предоставление паллиативной помощи в других странах во многом сопоставим с российским опытом [32].

На паллиативную медицинскую помощь имеют право инкурабельные пациенты установленной клинической группы с прогрессирующими неизлечимыми заболеваниями таких нозологий, как последствия фатальных нарушений травм, мозгового кровообращения, органной недостаточности, наступившей в т. ч. в результате онкологических заболеваний, а также дегенеративные заболевания нервной системы и различные формы деменции [33].

В «Методических рекомендациях по организации паллиативной помощи», утвержденных Министерством Здравоохранения и Социально-го Развития Российской Федерации № 7180-РХ от 22.09.2008, подчеркивается, что «основными направлениями при оказании паллиативной помощи инкурабельным больным должны быть не только уменьшение страданий пациентов, но и адекватная психологическая помощь, социальная поддержка, общение с родственниками, позволяющие подготовить членов семьи к неизбежному финалу» [34].

Паллиативная медицинская помощь в Санкт-Петербурге

Колыбелью паллиативной помощи в современной России стал Санкт-Петербург. В 1974 г., тогда ещё в Ленинграде, в лаборатории по изучению эффективности лечения онкологических больных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (сейчас — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) впервые в СССР была организована научно-исследовательская группа по изучению психологических особенностей онкологических больных. Справедливо полагалось, что психологическое сопровождение пациентов способно повысить эффективность терапии и улучшить их состояние. Одним из сотрудников этой группы был врач-психотерапевт Андрей Владимирович Гнездилов. Выявленные в ходе исследований закономерности психических реакций на заболевание легли в основу формиро-

вания методов оказания помощи онкологическим больным, в т. ч. инкурабельным [35]. Впервые эти методы проходили практическую апробацию в этом же учреждении.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова всегда особое внимание уделяли аспектам противоболевой терапии. Основоположник Ленинградской школы химиотерапевтов, последователь Николая Николаевича Петрова, д-р мед. наук, руководитель отделения химиотерапии с паллиативной помощью, Михаил Лазаревич Гершанович исследовал возможности поддерживающей симптоматической терапии. Эти исследования представлены в его фундаментальном труде «Симптоматическая терапия в онкологии», раскрывающем особенности такого вида медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях [36].

При активном участии М.Л. Гершановича в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова был разработан препарат «Сегидрин», направленный на снижение или устранение болевого синдрома, кахексии, чувства слабости, явлений дыхательной недостаточности (одышки), кашля, лихорадки, улучшение аппетита, повышение двигательной активности [37].

В 1987 г. сотрудники отделения анестезиологии и реанимации заведующий отделением Иосиф Абрамович Фрид и врач анестезиолог-реаниматолог Дмитрий Георгиевич Беляев проводили исследования и публиковали научные статьи по вопросам клиники и лечения острого и хронических болевых синдромов у больных злокачественными опухолями основных локализаций [38].

Также в 80-е гг. в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова врачом лучевой терапии работала Зоя Анисимовна Софиева, которая позднее долгие годы трудилась в качестве Главного врача СПб ГКУЗ «Хоспис № 2» и являлась Главным внештатным специалистом по паллиативной медицинской помощи Санкт-Петербурга [39].

Главный внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи Северо-Западного Федерального Округа Алла Алексеевна Рязанкина с 1976 г. работала в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова. В 2002 г. она стала заведующим отделением хосписа Адмиралтейского района при Городском гериатрическом Центре, затем с 2003 по 2006 гг. работала Главным врачом детского хосписа Санкт-Петербурга. Сейчас Алла Алексеевна развивает направление паллиативной медицинской помощи в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова и в Северо-Западном Федеральном Округе.

Многие наработки сотрудников НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова нашли своё применение

в работе хосписов и паллиативных отделений Санкт-Петербурга.

Сегодня история создания первого хосписа в Лахте хорошо известна. Идею открытия подобного учреждения в северной столице изначально предложил английский журналист Виктор Зорза. Эту инициативу активно поддержал мэр города Анатолий Александрович Собчак. Немалое влияние на принятие решения о создании такого учреждения оказал академик Дмитрий Сергеевич Лихачев, а писатель Даниил Александрович Гранин порекомендовал своего единомышленника врача-психиатра Андрея Владимировича Гнездилова в команду энтузиастов, возрождающих идею хосписного движения. Таким образом, идея гуманного отношения к безнадежно больным людям нашла свое новое воплощение в Приморском районе, в живописном месте Лахты, где с дореволюционных времен существовал Дом сестринского ухода. Его перепрофилировали в хоспис. В 2010 г. Хоспис № 1 переехал в специально спроектированное и построенное в этом же дворе здание, отвечающее всем современным требованиям [40].

Ежегодно СПб ГКУЗ «Хоспис № 1» обслуживает больше 1 000 онкологических больных, из них 400 получают лечение в стационаре. Выездная служба делает около 10 000 вызовов в год, социальные работники за год выезжают к больным около 1 000 раз.

Сегодня в Санкт-Петербурге работают четыре хосписа и двадцать паллиативных отделений.

Уже в 1992 г. в Санкт-Петербурге, в поселке Понтонный, на основании приказа № 500 от 01.02.1992 г. Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга был открыт «Хоспис № 2» СПб ГКУЗ, предназначенный для оказания медико-социальной помощи инкурабельным больным, проживающим на территории Невского, Фрунзенского, Колпинского районов Санкт-Петербурга. Такая необходимость диктовалась ростом численности населения данных районов — свыше одного миллиона человек.

С 1994 г. в Городской больнице № 14 открыто паллиативное отделение. Для оптимизации лечебного процесса отделение на 30 койко-мест, которое называют «Хосписом», использует клиничко-диагностическую базу больницы. Выездная служба отделения «Хоспис» обслуживает пациентов Кировского и Петродворцового районов.

В 1995 г. начал свою работу третий хоспис в Парголово. А в 2005 г. в Калининском районе города был учрежден Хоспис № 4. Позже были открыты хосписные отделения при Городской больнице № 20 Московского района и при Городской больнице № 36 Кронштадта.

Основными направлениями работы хосписных отделений сегодня стали уход за лежачими

больными, больными с деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими заболеваниями, а также симптоматическая терапия и уход за онкологическими больными.

Согласно сложившейся практике, хосписы сейчас принимают на временное пребывание пациентов с ограниченной способностью к самообслуживанию и требующих постоянного профессионального сестринского ухода и наблюдения. Персонал отделений осуществляет ежедневный врачебный контроль профильными специалистами за состоянием больных с применением корректирующей медикаментозной терапии, проводятся дополнительные лабораторные и функциональные исследования.

В стационарах хосписа проводятся все необходимые мероприятия, направленные на устранение острых симптомов болезни и улучшение качества жизни пациентов, включающие обезболивающую, дезинтоксикационную терапию, адекватное питание. В хосписах внедряются современные методы купирования острых симптомов у больных, в т. ч. обезболивания: лазеротерапия, акупунктура, применение шприц-дозаторов.

В условиях стационара есть всё необходимое для ухода за тяжелобольными пациентами, включая проведение гигиенических процедур и прогулки на открытом воздухе. Обычно каждая палата оборудована телевизором и холодильником. В современных зданиях есть зимние сады и библиотеки. Отделения хосписов Санкт-Петербурга хорошо оснащены технически, в них работают высококвалифицированные врачи, имеющие длительный стаж работы в паллиативной медицине: терапевты, онкологи, хирурги, неврологи, психотерапевты и медицинские психологи. Отделения полностью укомплектованы средним и младшим медицинским персоналом.

Кроме стационаров в каждом хосписе работает выездная паллиативная служба. Сотрудники выездных бригад сопровождают на дому пациентов, вставших на учет в хосписе. При необходимости пациент госпитализируется в стационар. Выездная служба тесно контактирует с районными онкологами, врачами и руководителями поликлинической сети своих районов, а также со службой неотложной помощи, которая осуществляет транспортировку носилочных пациентов в стационарные отделения хосписов из дома. Преимущество работы амбулаторно-поликлинической службы и службы хосписов осуществляется путем ежемесячной передачи поликлиниками списков онкологических пациентов IV клинической группы.

Показаниями к госпитализации в хоспис являются наличие у пациента выраженного болевого синдрома, необходимость подбора симпто-

матической терапии, а также неблагоприятные социальные условия проживания.

Госпитализация осуществляется в плановом порядке. Отбор на госпитализацию жителей других районов Санкт-Петербурга осуществляется врачебной комиссией каждого хосписа.

Согласно уже упомянутому приказу Министерства здравоохранения РФ от 19 июля 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению», к основным задачам хосписа в Российской Федерации относится, во-первых, оказание специализированной паллиативной помощи и психологической поддержки онкологическим больным на поздних стадиях заболевания и их близким. Во-вторых, здесь осуществляется купирование болевого синдрома и иных тягостных симптомов. В-третьих, обеспечивается квалифицированный сестринский уход.

В стационарах хосписов кроме медицинской помощи и мероприятий ухода оказывается духовная, психологическая и социальная поддержка. Врачи-психотерапевты и медицинские психологи оказывают психологическую поддержку больным и их близким.

Часто сотрудникам хосписов помогают волонтеры. Так, например, в Хосписе № 1 с 1994 г. несет своё служение православное Сестричество во имя св. прмрц. Великой княгини Елизаветы Федоровны Романовой. В выходные и праздничные дни сестры милосердия вместе с персоналом ухаживают за пациентами стационара, проводят гигиенические процедуры, вывозят больных на прогулку, читают им вслух.

На базе Хосписа № 1 открыты курсы младших медицинских сестер. С 1996 г. хоспис, совместно с Сестричеством, осуществляет проект помощи детям онкологических пациентов хосписа. Основные направления помощи это: защита прав ребенка, социальная адаптация детей и подростков, перенесших тяжелую утрату, связанную с болезнью и смертью родителя.

Хосписное движение основано на гуманистических традициях, которые декларируют особое отношение к страданию и смерти. Вся помощь, оказываемая хосписом, бесплатна и доступна, что особенно актуально для малообеспеченных и одиноких больных.

В 2016-2017-й гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова была организована первая в профильных лечебных онкологических учреждениях Санкт-Петербурга противоболевая служба, впоследствии преобразованная в противоболевой центр. Его работа в первую очередь направлена на коррекцию хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. Подбор высокотехнологичных методов лечения боли проводится, в т. ч. с применением МРТ и КТ обследования.

В настоящий момент существуют клинические рекомендации фармакологического лечения хронического болевого синдрома. В противоболевом центре НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова разрабатывается метод комплексного подхода купирования болевого синдрома. Суть подхода заключается в задействовании мультидисциплинарной бригады, в которой одновременно пациента могут проконсультировать специалисты разных направлений. Так, например, рассматриваются не только методики системной фармакотерапии, но и инвазивные методики противоболевой терапии, как, например, эпидуральное введение морфинов, а также методики криомедицины, лучевой терапии, психотерапии и даже нейрохирургическое вмешательство с целью обезболивания.

Сегодня в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в амбулаторном противоболевом центре одномоментно обеспечивается комплексное консультирование мультидисциплинарной бригадой, которое рассматривается как современный клинический подход к ведению и лечению болевого синдрома.

Паллиативная психология

В ситуации инкурабельности заложены значительные риски психической травматизации как для пациента, так и для его ближайшего окружения — членов семьи и сотрудников паллиативной помощи. Поэтому важной составляющей паллиативного лечения является психологическая помощь пациентам и их близким, профилактика вторичной травматизации сотрудников [41–43].

Тема смерти, как правило, вытесняется в обыденной жизни, что было замечено еще Э. Кюблер-Росс [44]. Люди, столкнувшиеся с онкологическим заболеванием, в большой степени вынужденно обращены к теме собственного умирания, тем более пациенты на этапе паллиативного лечения. Зарубежные источники подтверждают практические наблюдения того, что сотрудникам паллиативной службы требуется комплексная клиническая, юридическая и материально-техническая поддержка на уровне организации и системы здравоохранения в рамках оказания персонифицированной помощи пациенту [14, 45]. Игнорирование этого фактора обуславливает эмоциональные трудности и межличностное беспокойство сотрудников [46–48].

Исследования указывают также на то, что среди прочего духовность является фундаментальным компонентом качественной паллиативной помощи [49, 50]. Именно поэтому особое место в паллиативной помощи уделяется обучению бригад паллиативной помощи хосписов

основам психологической грамотности. Такое обучение способствует повышению способности персонала оказывать эмоциональную поддержку пациентам и их родственникам [28].

Наблюдения сотрудников хосписов подтверждаются и зарубежными исследованиями, в которых показано, что значимые смыслы инкурабельных пациентов всегда сосредоточены на человеческих отношениях. И здесь существенное значение приобретает возможность пациента хосписа проводить необходимое ему время со своими близкими [51].

На основе мировых исследований наблюдаются многочисленные попытки создания моделей психотерапевтических интервенций, междисциплинарного ведения инкурабельных онкологических пациентов, поддержки специалистов в развитии навыков обсуждения с пациентом и его семьей перехода от радикального лечения к паллиативной помощи, ключевых моментов процесса умирания, работы с тягостными переживаниями пациентов и их окружения. «Самоосмысление, свобода, ответственность за принятие жизненно важных решений — вот ценности психотерапевтического воздействия в условиях психической травмы, связанной с онкологическим заболеванием» [52], в т. ч. и для семьи неизлечимого пациента.

Как утверждала признанная родоначальница онкопсихологии Джимми Холланд, «одна из наиболее существенных ролей онкопсихолога (медицинский психолог, практикующий в онкологии) — помогать терминальным пациентам в физических, психологических и духовных аспектах процесса умирания. Концепция адекватной паллиативной помощи должна фокусироваться на болевых и психологических симптомах, включая психиатрические, психосоциальные, экзистенциальные и духовные аспекты заботы» [53].

Умиравший человек сохраняет свои личностные особенности. Безусловно, страдание очень по-разному себя предьявляет, но всегда сказывается на качестве жизни пациента и его близких. При этом психика человека в травмирующей ситуации становится более пластичной, доступной к внешнему воздействию. Принято считать, что специализированная психологическая помощь человеку в ситуации столкновения с умиранием своим или близкого человека эффективно профилактирует страдание последних дней или последующей жизни. Такая помощь носит безусловный персонифицированный характер и должна оказываться опытным медицинским психологом, специализирующимся в паллиативной медицине.

Среди моделей психологической помощи в паллиативной медицине выделяют психотера-

певтические интервенции в лечении сопутствующих психических расстройств и соматических симптомов, модели междисциплинарного ведения онкологических пациентов, поддержки специалистов в развитии навыков обсуждения с пациентом диагноза, прогноза, перехода от активного лечения к паллиативной помощи, обсуждения с пациентом и его семьей процесса умирания, работы со сложными пациентами, например, испытывающими гнев или отчаяние.

Как уже отмечалось, в нашей стране исследования психосоциальных реакций онкологических пациентов были начаты еще во второй половине 70-х гг. прошлого века в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В лаборатории по изучению эффективности лечения онкологических больных на основе проводимых психологических исследований формировался научный подход к психотерапии и психокоррекции и оказывалась психологическая помощь онкологическим больным, находящимся на различных этапах лечения, включая инкурабельный.

В 2011 г. во всех хосписах Санкт-Петербурга стала активно развиваться социально-психологическая служба. Исторически сложилось, что флагманом паллиативной психологии стал Хоспис в Лахте, где Андрей Владимирович Гнездилов, который первым в России исследовал психосоциальные реакции неизлечимых пациентов, передавал свой опыт и свое видение следующему поколению специалистов.

В 2013 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а в 2014 г. в Институте практической психологии «Иматон», открылись постоянно действующие курсы повышения квалификации по направлению «Онкопсихология», где особое внимание уделяется паллиативному этапу. За эти годы повышение квалификации прошли сотрудники профильных диспансеров и хосписов не только всех регионов России, но и психологи Казахстана, Беларуси, Эстонии, Литвы и Таджикистана.

В 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выпущено Руководство по онкопсихологии, расширенное издание этого востребованного научно-практического труда переиздано в 2018 г. с отдельной главой, посвященной паллиативному направлению [32]. По отзывам специалистов Руководство стало «настойной книгой» практикующего онкопсихолога.

В 2021 г. в Хосписе № 1 при участии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выпущены Стандарты операционных процедур психологической помощи онкологическим пациентам. Эти разработки получили признание в сообществе и активно запрашиваются профильными организациями города и регионов.

В настоящее время опыт сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и Хосписа № 1 широко привлекается к созданию методических пособий на кафедрах психологии ведущих федеральных ВУЗов Санкт-Петербурга.

Заключение

Активно развивающаяся медицина всё ещё не может гарантировать полное излечение от онкологических заболеваний.

Сотрудники хосписов знают, что жизнь продолжается до последнего вздоха, и качество жизни в большей степени связано с эмоциональным состоянием человека, а не с клинической картиной его заболевания. Острое неприятие самой идеи смерти существенно ухудшает эмоциональное состояние человека. Именно повсеместное отрицание смерти делает осознание неизбежной встречи с ней таким болезненным. Альтернативой этому становится принятие всех составляющих жизненного цикла, в т. ч. утрата здоровья и самой жизни. Американский психолог и психотерапевт, теоретик экзистенциальной психологии Ролло Мэй писал: «Если мы стремимся как-то защититься от страха смерти, веря в то, что смерть будет простой и легкой, тогда жизнь становится вялой и пустой, а свобода перестает иметь какой бы то ни было смысл...» [54]. Такие убеждения являются основополагающими для сотрудников паллиативной медицины.

Для повышения эффективности взаимодействия сотрудников с больным и его родственниками во время перехода инкурабельного пациента в систему паллиативной медицины разрабатываются стандарты, которые соответствовали бы гуманному и эффективному взаимодействию в этот трудный период.

И все же основная сложность оказания эффективной паллиативной помощи заключена в практической невозможности создания единого стандарта сопровождения пациента. Множество разнонаправленных алгоритмов медицинских, «уходовых» и психологических технологий всякий раз создают индивидуальную картину улучшения качества жизни каждого конкретного пациента. Паллиативная медицинская помощь всегда носит выраженный персонифицированный характер.

Работа в паллиативной медицине тесно связана с такой неперемной составляющей цикла жизни человека, как смерть. Вдохновляет специалистов на эту работу и помогает им наблюдение за феноменом того, что страдания перед лицом смерти зачастую дают качественный скачок личностной зрелости человека. Святому Августину приписывают такие слова: «Лишь перед лицом

смерти рождается (подлинное) «Я» человека» [55]. Боль — телесная и душевная — срывает все маски, которые мы носим в повседневной жизни, оставляет самое простое и важное. Это задает особую атмосферу доверия и понимания между страдающими и облегчающими страдания людьми. Для специалистов, посвятивших себя облегчению тягостных симптомов, главным смыслом становится поддержание качества жизни безнадежно больного человека, сколько бы этой жизни ни осталось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Семиглазова Т.Ю. — идея публикации;

Вагайцева М.В., Рязанкина А.А., Волков Н.О. — концепция и дизайн статьи;

Вагайцева М.В., Устинова А.И., Джалилова А.А. — сбор материала статьи, оформление библиографии;

Вагайцева М.В., Устинова А.И. — написание текста статьи;

Сенчук Р.Б., Беляев А.М. — одобрение финальной версии статьи.

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

Authors' contributions

Semiglazova T.Yu. — conceived the idea for the publication; Vagaitseva M.V., Ryazankina A.A., Volkov N.O. — developed the concept and design of the article;

Vagaitseva M.V., Ustinova A.I., Dzhililova A.A. — gathered the material for the article and prepared the bibliography;

Vagaitseva M.V., Ustinova A.I. — wrote the text of the article;

Senchuk R.B., Belyaev A.M. — approved the final version of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mercer A. Protection against severe infectious disease in the past. *Pathogens and Global Health*. 2021; 115(3): 151-167.- DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1878443>.
2. Sakai T., Morimoto Y. The history of infectious diseases and medicine. *Pathogens*. 2022; 11(10): 1147.-DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11101147>.
3. World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Ed 2023. Geneva: World Health Organization. 2023; 130. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.-URL: <https://cdn.who>

- int/media/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/2023/world-health-statistics-2023_20230519_.pdf.-ISBN: 978-92-4-007432-3 (electronic version), 978-92-4-007433-0 (print version).
4. Engel G.L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977; 196(4286): 129-136.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.847460>.
 5. Bracken P., Thomas P. Time to move beyond the mind-body split. *BMJ*. 2002; 325(7378): 1433-1434.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1433>.
 6. Wade D.T., Halligan P.W. The biopsychosocial model of illness: a model whose time has come. *Sage Journals, Clin Rehabil*. 2017; 31(8): 995-1004.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0269215517709890>.
 7. World Health Organization. Basic documents: forty-ninth edition (including amendments adopted up to 31 May 2019). Ed 49. Geneva: World Health Organization; 2020; 217. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf.-ISBN: 978-92-4-000051-3 (electronic version), 978-92-4-000052-0 (print version).
 8. World Health Assembly. Resolution WHA67.19 Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course. WHA67.19. Geneva: World Health Organization. 2014; 5. - URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R19-en.pdf (14.11.2023).
 9. Guide to E4As for progress in health and sustainable development. Resources and tools for policy development and implementation. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.- URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342345/9789289055772-eng.pdf> (14.11.2023).
 10. Assessing the development of palliative care worldwide: a set of actionable indicators. Geneva: World Health Organization; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. -URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345532/9789240033351-eng.pdf?sequence=1> (14.11.2023).
 11. Knaut F.M., Farmer P.E., Krakauer E.L., et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018; 391(10128): 1391-1454.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32513-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32513-8).
 12. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009; 374(9696).-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4).
 13. Beard J.R., Officer A., de Carvalho I.A., et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387(10033): 2145-2154.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4).
 14. Provinciali L., Carlini G., Tarquini D., et al. Need for palliative care for neurological diseases. *Neurol Sci*. 2016; 37(10): 1581-1587.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2614-x>.
 15. Варнавский Е.В. Паллиативная медицина. Евроонко. 2024.-URL: <https://www.euroonco.ru/oncology/palliativnaya-meditsina?ysclid=llnej2h3ka175873032> (30.07.2023). [Varnavsky E.V. Palliative medicine. Euroonco. 2024.-URL: <https://www.euroonco.ru/oncology/palliativnaya-meditsina?ysclid=llnej2h3ka175873032> (30.07.2023) (In Rus)].
 16. Энциклопедический словарь Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона. Академик.-URL: https://dic.academic.ru/contents.nsf/brokgauz_efron (23.08.2023). [Encyclopedic Dictionary by Brockhaus FA and Efron IA. Academic.-URL: https://dic.academic.ru/contents.nsf/brokgauz_efron (23.08.2023) (In Rus)].
 17. Kaasa S., Loge J.H., Aapro M., et al. Integration of oncology and palliative care: a lancet oncology commission. *Lancet*. 2018; 19(11): e588-e653.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30415-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30415-7).
 18. Tournoy K.G., Adam V., Muylle I., et al. Health outcomes with curative and palliative therapies in real world: role of the quality of life summary score in thoracic oncology patients. *Cancers* (Basel). 2023; 15(15).-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15153821>.
 19. Zimmermann C., Swami N., Krzyzanowska M., et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomized controlled trial. *Lancet*. 2014; 383(9930): 1721-1730.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62416-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62416-2).
 20. Callaway M.V., Connor S., Foley K.M. WHO public health model: a road for palliative care development. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 55(2S).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.030>.
 21. Онкологическая статистика. Стандарт онкологической диагностики UNIM. 2024.-URL: <https://unim.su/blog/onkologicheskaya-statistika/> (20.08.2023). [Oncological statistics. Standard for cancer diagnosis UNIM. 2024.-URL: <https://unim.su/blog/onkologicheskaya-statistika/> (20.08.2023) (In Rus)].
 22. Zhang J., Cao Y., Su M., et al. Challenges faced by Chinese community nurses when providing home-based hospice and palliative care: a descriptive qualitative study. *BMC Palliative Care*. 2022; 21(1). -DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-022-00905-8>.
 23. Global Atlas of Palliative Care. 2nd ed. Ed. by Connor S. London, UK: Worldwide Hospice Palliative Care Alliance. 2020.-ISBN: 978-0-9928277-2-4.-URL: <https://www.researchgate.net/publication/344572454> (10.12.2023).
 24. Sharafi S., Ziaee A., Dahmardeh H. What are the outcomes of hospice care for cancer patients? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2022; 31(1).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07524-2>.
 25. Новый Большой англо-русский словарь, в 3-х томах. Под ред. акад. Апресяна Ю.Д. М.: Русский язык. 1999; 2486.-ISBN: 5-200-01849-8. [New Comprehensive English-Russian Dictionary in 3 volumes. Ed. by Academician Yu.D. Апресян. Moscow: Russian Language. 1999; 2486.-ISBN: 5-200-01849-8 (In Rus)].
 26. Уорф Дж. Посреди жизни. Перевод с англ. И. Тихоновой-Борсато. М.: Лайфбук. 2021; 608.-ISBN: 978-5-907056-72-5. [Worth J., In the Midst of Life. Translated from English by I. Tikhonova-Borsato. Moscow: LifeBook. 2021: 608.- ISBN: 978-5-907056-72-5 (In Rus)].
 27. Clark D. From margins to centre: a review of the history of palliative care in cancer. *Lancet Oncol*. 2007; 8(5): 430-438.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70138-9).
 28. Вагайцева М.В. Психологическая помощь в паллиативной медицине (На примере Хосписа № 1, Санкт-Петербург). Психология кризисных и экстремальных ситуаций: психодиагностика и психологическая помощь: Учебное пособие под ред. Хрусталева Н.С. СПб.: Из-во СПбГУ. 2013; (Раздел II, параграф 7.4.): 125-133. [Vagaytseva M.V. Psychological support in palliative medicine (on the example of Hospice No. 1, St. Petersburg). Psychology of crisis and extreme situations: psychodiagnostics and psychological assistance: Textbook ed. by N.S. Khrestaleva. St. Petersburg: Publishing house of St. Petersburg State University. 2013; (Section II, paragraph 7.4.): 125-133. (In Rus)].
 29. Чепурных А.Я., Савиных Е.А., История развития хосписов. *Вятский медицинский вестник*. 2010; 4.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-razvitiya-hospisov?ysclid=llp5v3z0mn764574715> (24.08.2023). [Чепурных А.Я., Савиных Е.А., История развития хосписов. *Вятский медицинский вестник*. 2010; 4.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-razvitiya-hospisov?ysclid=llp5v3z0mn764574715> (24.08.2023) (In Rus)].

- pices. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2010; 4.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-razvitiya-hospisov?ysclid=llp5v3z0mn764574715> (24.08.2023) (In Rus)].
30. Дэвис Э., Хиггинсон И.Дж. Паллиативная помощь. Убедительные факты. Пер. с англ.: Хеллеруп, Дания: TrykNet. 2005; 32.-ISBN: 92-890-22825. [Davies E., Higginson I.J. Palliative care. Compelling facts. Translated from English: Hellerup, Denmark: TrykNet. 2005; 32 (In Rus)].
 31. Kofman A. How Hospice Became a For-Profit Hustle. *The New Yorker*. 2022.-URL: <https://www.newyorker.com/magazine/2022/12/05/how-hospice-became-a-for-profit-hustle> (20.08.2023).
 32. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. Издание 2-е, дополненное. Под ред. Беляева А.М., Чулковой В.А., Семиглазовой Т.Ю., Рогачева М.В. СПб: Издательство АНО «Вопросы онкологии». 2018; 436.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/inno/Онкопсихология> (14.11.2023). [Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Manual, supplemented, 2nd ed. Ed. by Belyaev A.M., Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Rogachev M.V. St. Petersburg: Publisher - ANSMO «Questions of Oncology». 2018; 436.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/inno/Онкопсихология> (20.08.2023) (In Rus)].
 33. Контроль симптомов в паллиативной медицине. Под ред. Новикова Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 248.- ISBN 978-5-9704-3148-1. [Symptom control in palliative medicine. Ed. by Novikov G.A. M.: GEOTAR-Media. 2015: 248.- ISBN 978-5-9704-3148-1. (In Rus)].
 34. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи, утв. Минздравсоцразвития РФ. 2008; №7180-рх.-URL: <https://docs.cntd.ru/document/420258887> (24.08.2023). [Guidelines for organizing palliative care, approved. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. 2008; No. 7180-rx. (24.08.2023) URL: <https://docs.cntd.ru/document/420258887>. (In Rus)].
 35. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. СПб.: Речь. 2002: 162.-ISBN: 5-9268-0062-5. [Gnezdilov A.V. Psychology and psychotherapy of losses. St. Petersburg: Rech. 2002; 162.-ISBN: 5-9268-0062-5. (In Rus)].
 36. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. et al. Симптоматическая терапия в онкологии. Под ред. Гершановича М.Л. и Филовой В.А. СПб: НИКА. 2007: 286. [Stukov A.N., Gershanovich M.L., Blank M.A., et al. Symptomatic therapy in oncology. Ed. by Gershanovich M.L., Filova V.A. St. Petersburg: NIKA. 2007: 286. (In Rus)].
 37. Филов В.А., Данова Л.А., Гершанович М.Л., et al. Результаты клинического изучения препарата гидразинсульфат. *Вопросы онкологии*. 1990; 36(6): 721-726. [Filov V.A., Danova L.A., Gershanovich M.L., et al. Results of a clinical study of the drug hydrazine sulfate. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1990; 36(6): 721-6. (In Rus)].
 38. Беляев Д.Г. Клиника и лечение острого и хронического болевых синдромов у больных злокачественными опухолями основных локализаций. Дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Л., ВМедА. 1987. [Belyaev D.G. Clinic and treatment of acute and chronic pain syndromes in patients with malignant tumors of the main localizations. Diss. for acad. degree of Ph.D. of Medical Sciences. Leningrad, MMedA. 1987. (In Rus)].
 39. Чулкова В.А., Софиева З.А. Исследование психологического состояния больных Хосписа. Матер. научно-практ. конф. «Хосписы России – 15 лет». СПб.: Из-во СПбГУ. 2005: 19-20.-ISBN 5-288-03779-5. [Study of psychological state of Hospice patients. Mater. scientific and practical conf. «Hospices of Russia - 15 years». Spb.: Publishing house SPbSU. 2005: 19-20.-ISBN 5-288-03779-5. (In Rus)].
 40. Вагайцева М.В. Хоспис №1 в Лакте отметил свое 30-летие.-URL: <https://psy.su/feed/8621/?ysclid=lp7xcdbqda876066803> (11.12.2023). [Vagaitseva M.V. Hospice No. 1 in Lakhta celebrated its 30th anniversary.-URL: <https://psy.su/feed/8621/?ysclid=lp7xcdbqda876066803> (11.12.2023) (In Rus)].
 41. Samson T, Shvartzman P. Secondary traumatization and proneness to dissociation among palliative care workers: a cross-sectional study. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 56(2): 245-251.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.04.012>.
 42. Baqeaq M.H., Davis J., Copnell B. Compassion fatigue and compassion satisfaction among palliative care health providers: a scoping review. *BMC Palliat Care*. 2021; 20(1): 88.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00784-5>.
 43. Коннор С. Психология в паллиативной помощи. *Pallium: паллиативная и хосписная помощь. Российский научно-практический журнал*. 2023; 3(20): 4-7. [Connor S. Psychology in palliative care. *Pallium: palliative and hospice care. Russian Scientific and Practical Journal*. 2023; 3(20): 4-7. (In Rus)].
 44. Кюблер-Росс, Э. О смерти и умирании. М.: АСТ. 2023; 480.- ISBN: 978-5-17-148326-5.
 45. [Kübler-Ross E. About death and dying. M.: AST. 2023; 480.- ISBN: 978-5-17-148326-5. (In Rus)].
 46. Harrison K.L., Dzenq E., Ritchie C.S., et al. Addressing palliative care clinician burnout in organizations: a workforce necessity, an ethical imperative. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 53(6): 1091-1096.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.01.007>.
 47. Клипинина Н.В. Психологические трудности и рекомендации по профессиональной адаптации в работе паллиативных медицинских сестер. *Pallium: паллиативная и хосписная помощь. Российский научно-практический журнал*. 2019; 4: 19-22. [Klipinina N.V. Psychological difficulties and recommendations for professional adaptation in the work of palliative nurses. *Pallium: palliative and hospice care. Russian scientific and practical journal*. 2019; 4: 19-22. (In Rus)].
 48. Gillman L., Adams J., Kovac R., et al. Strategies to promote coping and resilience in oncology and palliative care nurses caring for adult patients with malignancy: a comprehensive systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015; 13(5): 131-204.-DOI: <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-1898>.
 49. Rego F., Nunes R. The interface between psychology and spirituality in palliative care. *J Health Psychol*. 2016; 24(3): 279-87.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1359105316664138>.
 50. Arrieira I.C. de O., Thofehrn M.B., Porto A.R., et al. Espiritualidade nos cuidados paliativos: experiência vivida de uma equipe interdisciplinar. *Rev Esc Enferm USP*. 2018; 52.-DOI: <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2017007403312>.
 51. Lo Monaco M., Mallaci Bocchio R., Natoli G., et al. Human relationships in patients' end-of-life: a qualitative study in a hospice ward. *Intern Emerg Med J*. 2019; 15(6): 975-80.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02254-6>.
 52. Freeman S., Banner D., Ward V. Hospice care providers experiences of grappling with medical assistance in dying in a hospice setting: a qualitative descriptive study. *BMC Palliat Care*. 2021; 20(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00740-3>.
 53. Rowland J.H. *Psycho-Oncology*, Third Edition. Ed. by Holland J.C., Breitbart W.S., Jacobsen P.B., et al. *Psycho-*

- Oncology*. 2016; 25(6): 7456.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.4151>.
54. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology*. 2011; 20(7): 677-80.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.1978>.
55. Мэй Р. Смысл тревоги. М.: Независимая фирма «Класс». 2001: 384. [May R. The Meaning of Anxiety. Moscow: Independent company «Klass». 2001: 384. (in Rus)].
56. Ялом И. Вглядываясь в солнце. Жизнь без страха смерти. Пер. с англ. Петренко А. М.: Эксмо. 2009: 352. [Yalom I. Looking into the sun. Life without fear of death. Transl. from English Petrenko A. M.: Eksmo. 2009: 352. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 14.07.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Маргарита Валерьевна Вагайцева / Margarita V. Vagaitseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5804-9888>, SPIN-code: 9164-2720.

Алла Алексеевна Рязанкина / Alla A. Ryazankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>.

Анастасия Андреевна Джалилова / Anastasia A. Dzhaliilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-3465-8896>.

Анастасия Игоревна Устинова / Anastasia I. Ustinova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>.

Николай Олегович Волков / Nikolay O. Volkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.

Руслана Богдановна Сенчук / Ruslana B. Senchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0376-4567>.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatyana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-code: 9773-3759.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>, SPIN-code: 9545-9473.

