

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Индекс по каталогу
«Роспечать» - 46827

Адрес редакции:

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, редакция «Сибирского
онкологического журнала»
тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
факс: (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г.
в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство № 77-14937.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых
научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации,
в которых должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук.

Журнал включен в РЖ и БД ВИНТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 28.02.2021 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 20,9; усл. печ. л. 19,4; уч.-изд. л. 21,2.

Тираж 1000 экз. Заказ .

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,
г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на
«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 20, № 1 2021

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

Заместители главного редактора:

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Н.В. Чердынцова, *д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

В.И. Чернов, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Отв. секретари:

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Л.М. Берштейн, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

М.И. Давыдов, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Е.В. Денисов, *к.м.н. (г. Томск, Россия)*

Д.Г. Заридзе, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., член-корр. РАН,*

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

А.Д. Каприн, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*

А.В. Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*

Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

И.В. Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

В.В. Старинский, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Ж.А. Старцева, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.А. Ткачук, *академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

С.А. Тюляндин, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

В.В. Удуд, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

Е.А. Усынин, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

О.В. Черемисина, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

Е.Р. Черных, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)*

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*

В. Кесик, *д.м.н., профессор (Хорватия)*

Ю. Кжышкова, *д.б.н., профессор (Германия)*

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

Т.-Х. Чунг, *профессор (г. Гонконг, Китай)*

Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*

А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

А.Ю. профессор (Тайвань)

Founder of the Journal

Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»

Web-site: www.siboncoj.ru

The Journal is published with the support of the Russian Oncology Association

The Journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat Agency Catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,

Editorial Board of Siberian Journal of Oncology

5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia

tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78

fax: +7 (3822) 28-26-86

E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,

AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

The journal was registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration certificate: PI № 77-14937.

The journal has been included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree.

The journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Cyberleninka electronic library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and SCOPUS

**Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:**



**Signed for publication: 28.02.2021
Format: 60x84 1/8. Litho**

**Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia**

© Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 20, № 1 2021

Editor-in-Chief :

E.L. Choyzonov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

Associate Editors:

V.E. Goldberg, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

N.V. Cherdyntseva, *PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

Executive Editors:

S.G. Afanasyev, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

I.V. Kondakova, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

L.M. Bershtein, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*

M.I. Davydov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

E.V. Denisov, *PhD (Tomsk, Russia)*

D.G. Zaridze, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

E.N. Imyanitov, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)*

A.D. Kaprin, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

L.A. Kolomiets, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

M.A. Krasilnikov, *PhD, Professor (Moscow, Russia)*

A.V. Lisitsa, *PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

N.V. Litvyakov, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*

L.N. Lyubchenko, *MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)*

V.M. Moiseenko, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*

S.A. Nekrylov, *PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

V.A. Novikov, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*

I.N. Odintsova, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*

V.M. Perelmutter, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

I.V. Reshetov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

E.M. Slonimskaya, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*

V.V. Starinsky, *MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)*

Zh.A. Startseva, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

V.A. Tkachuk, *PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

S.A. Tuzikov, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

S.A. Tyulyandin, *MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)*

V.V. Udut, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

E.A. Usynin, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*

I.G. Frolova, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

O.V. Cheremisina, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

E.R. Chenykh, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)*

S. Iyer, *Professor (India)*

M. Dzhugashvili, *MD, PhD (Spain)*

V. Kesik, *MD, PhD, Professor (Croatia)*

Yu. Kzhyshkovska, *Professor (Germany)*

T. Kondo, *Professor (Japan)*

G. Margolin, *Professor (Sweden)*

L. Ungar, *Professor (Hungary)*

M. Freidin, *PhD (United Kingdom)*

Tak-Hong Cheung, *MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)*

J. Shah, *MS MD, F.A.C.S. (USA)*

Ashok Shaha, *MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)*

A. Yu, *Professor (Taiwan)*

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Воропаева Е.Н., Гуражева А.А., Поспелова Т.И., Колесникова М.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Березина О.В., Хальзов К.В., Чуркина, М.И., Нечунаева И.Н., Мельниченко Е.В.</i> Эпидемиология и клинико-демографическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы на территории г. Новосибирска	5
<i>Гатауллин Б.И., Хасанов Р.Ш., Савельев А.А., Гатауллин И.Г.</i> Гендерная специфика колоректального рака в Республике Татарстан	16

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Рябов А.Б., Пикин О.В., Багров В.А., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М., Бармин В.В., Александров О.А.</i> Безопасность и эффективность торакаскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого I стадии	24
<i>Валиахметова Э.Ф., Мазеркина Н.А., Папуша Л.И., Быданов О.И., Тарасова Е.М., Медведева О.А., Серова Н.К., Лазарева Л.А., Шишкина Л.В., Трунин Ю.Ю., Новичкова Г.А., Горелышев С.К., Карачунский А.И.</i> Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия	34
<i>Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А.</i> Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинной высокодифференцированной липосаркоме	46
<i>Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Кононова Л.А., Хавкин Н.М., Алексеев В.А., Менькова Е.Н.</i> Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи ..	53

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Генинг С.О., Ризванов А.А., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Гафурбаева Д.У., Рахматуллина А.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П.</i> Взаимосвязь уровней воспалительных цитокинов крови и числа циркулирующих опухолевых клеток с ответом на стандартную химиотерапию у больных раком яичников	62
<i>Данилова Н.В., Хомяков В.М., Чайка А.В., Михайлов И.А., Олейникова Н.А., Мальков П.Г.</i> Характеристики иммунного микроокружения нормальной слизистой оболочки перитуморальной области – дополнительный независимый прогностический фактор при раке желудка	74
<i>Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Григорьева В.А., Лигачева А.А., Бохан Е.А.</i> Экспериментальная оценка отдаленных последствий токсического действия цитостатических препаратов на женскую репродуктивную функцию и фармакологические пути их снижения	87
<i>Сагакянц А.Б., Кит О.И., Ульянова Е.П., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Шульгина О.Г., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Самойленко Н.С., Дженкова Е.А., Шапошников А.В.</i> Особенности экспрессии CD133 и CD44 маркеров опухолевых стволовых клеток при метастатическом и неметастатическом раке желудка	97

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Мацко М.В., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Скляр С.С., Улитин А.Ю., Яковенко И.В., Иевлева А.Г., Ершов Г.А., Романько А.А., Нечаева А.С.</i> Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у взрослых. Три наблюдения из практики. Обзор литературы	105
--	-----

ОБЗОРЫ

<i>Вторушин С.В., Наумов С.С., Степанов И.В., Синянский Л.Е., Афанасьев С.Г.</i> Роль оценки PD-L1 в аспекте молекулярно-генетической классификации колоректального рака. Современное состояние проблемы	115
<i>Зикирходжаев А.Д., Феденко А.А., Старкова М.В., Суркова В.С., Седова М.В.</i> Возможности лекарственной терапии андроген-позитивного рака молочной железы	123
<i>Бобрышев А.А., Давыдов М.М., Нариманов М.Н., Поликарпова С.Б., Кирсанов В.Ю., Блиндарь В.Н.</i> Роль адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка	133
<i>Назарова Д.В., Расулов Р.И., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И.</i> Эволюция лечения рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки	141

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Сниткин В.М., Самоукина А.В., Шолохов В.Н., Синюкова Г.Т., Бердников С.Н., Махотина М.С., Валиев Р.К., Пулатова И.З.</i> Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике метастатического поражения парастернального лимфатического коллектора у больной раком молочной железы (клинический случай)	149
<i>Червонцева А.М., Вернюк М.А., Гущина Е.Е., Черкашина И.В., Феденко А.А.</i> Опыт лечения лимфомы Ходжкина рефрактерного течения	155
<i>Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б.</i> Опыт применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия	162

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Voropaeva E.N., Gurazheva A.A., Pospelova T.I., Kolesnikova M.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Berezina O.V., Khalzov K.V., Chirkina M.I., Nechunaeva I.N., Melnichenko E.V.** Epidemiology and clinico-demographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in the Novosibirsk city 5
- Gataullin B.I., Khasanov R.Sh., Savelyev A.A., Gataullin I.G.** Gender specificity of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan 16

CLINICAL STUDIES

- Ryabov A.B., Pikin O.V., Bagrov V.A., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Amiraliev A.M., Barmin V.V., Alexandrov O.A.** Safety and efficacy of thoracoscopic lobectomy in patients with stage I non-small cell lung cancer ... 24
- Valiakhmetova E.F., Maserkina N.A., Papusha L.I., Bydanov O.I., Tarasova E.M., Medvedeva O.A., Serova N.K., Lazareva L.A., Shishkina L.V., Trunin Yu.Yu., Novichkova G.A., Gorelyshev S.K., Karachunsky A.I.** Pediatric optic pathway glioma: diencephalic syndrome 34
- Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Arkhiri P.P., Antonova E.Yu., Privezentsev S.A.** The prognostic significance of myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma 46
- Kulbakin D.E., Choyzonov E.L., Mukhamedov M.R., Kononova L.A., Khavkin N.M., Alekseev V.A., Menkova E.N.** Reconstructive surgery complications in head and neck cancer patients 53

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Gening S.O., Rizvanov A.A., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Gafurbaeva D.U., Rakhmatullina A.R., Antoneeva I.I., Gening T.P.** Relationship between the blood levels of inflammatory cytokines and the number of circulating tumor cells with response to standard chemotherapy in patients with ovarian cancer 62
- Danilova N.V., Kkomyakov V.M., Chayka A.V., Mikhailov I.A., Oleynikova N.A., Malkov P.G.** Characteristics of the immune microenvironment of the normal mucous membrane of the peritumoral area is an additional independent prognostic factor in gastric cancer 74
- Borovskaya T.G., Goldberg V.E., Poluektova M.E., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Y.A., Grigoreva V.A., Ligacheva A.A., Bokhan E.A.** Experimental evaluation of long-term adverse side effects of cytostatic drugs on female reproductive function and pharmacological ways to reduce them 87
- Sagakyants A.B., Kit O.I., Ulyanova E.P., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Shulgina O.G., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Samoylenko N.S., Dzhenkova E.A., Shaposhnikov A.V.** Features of expression of CD133 and CD44 markers of tumor stem cells with metastatic and non-metastatic gastric cancer 97

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Matsko M.V., Matsko D.E., Imyanitov E.N., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., Yakovenko I.V., Ilevleva A.G., Ershov G.A., Romanko A.A., Nechaeva A.S.** Embryonal tumors of the central nervous system in adults: a report of three cases. Review of the literature 105

REVIEWS

- Vtorushin S.V., Naumov S.S., Stepanov I.V., Sinyansky L.E., Afanasyev S.G.** Role of PD-1 assessment in the aspect of molecular-genetic classification of colorectal cancer. Current state of the problem 115
- Zikiryakhodjhaev A.D., Fedenko A.A., Starkova M.V., Surkova V.S., Sedova M.V.** Drug therapy for androgen-positive breast cancer 123
- Bobryshev A.A., Davudov M.M., Narimanov M.N., Polycarpova S.B., Kirsanov V.Y., Blindar V.N.** The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer 133
- Nazarova D.V., Rasulov R.I., Zubrinsky K.G., Sogolov G.I.** Pediatric optic pathway glioma: diencephalic syndrome 141

CASE REPORTS

- Snitkin V.M., Samoukin A.V., Sholokhov V.N., Sinyukova G.T., Berdnikov S.N., Makhotina M.S., Valiev R.K., Pulatova I.Z.** Ultrasound examination in the comprehensive diagnostic imaging of parasternal lymph node metastases in a patient with breast cancer: A case report 149
- Chervontseva A.M., Verniuk M.A., Gushchina E.E., Cherkashina I.V., Fedenko A.A.** Experience in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma 155
- Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B.** Combination of lenvatinib and pembrolisumab in the treatment of advanced endometrial cancer: a case report 162

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15

УДК: 616-006.441-036.22(571.14)

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Гуражева А.А., Поспелова Т.И., Колесникова М.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Березина О.В., Хальзов К.В., Чуркина М.И., Нечунаева И.Н., Мельниченко Е.В. Эпидемиология и клиничко-демографическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы на территории г. Новосибирска. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15

For citation: Voropaeva E.N., Gurazheva A.A., Pospelova T.I., Kolesnikova M.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Berezina O.V., Khalzov K.V., Churkina M.I., Nechunaeva I.N., Melnichenko E.V. Epidemiology and clinicodemographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma I in the Novosibirsk city. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НА ТЕРРИТОРИИ Г. НОВОСИБИРСКА

Е.Н. Воропаева¹, А.А. Гуражева¹, Т.И. Поспелова², М.А. Колесникова³,
М.И. Воевода^{1,2}, В.Н. Максимов^{1,2}, О.В. Березина², К.В. Хальзов^{2,4},
М.И. Чуркина², И.Н. Нечунаева³, Е.В. Мельниченко³

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. E-mail: vena.81@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52²

ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск, Россия³

Россия, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21³

Министерство здравоохранения Новосибирской области, г. Новосибирск, Россия⁴

Россия, 630007, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 18⁴

Аннотация

Введение. В формах годовой отчетности по злокачественным новообразованиям не предусмотрено разделение лимфом на варианты. В международных изданиях и статистических справочниках Российской Федерации варианты неходжкинских лимфом (НХЛ) также не разделяются. По этим причинам детальная оценка эпидемиологии НХЛ в России затруднена, данные для отдельных вариантов заболевания не описаны. **Цель исследования** – представить клиничко-эпидемиологическую характеристику диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) в г. Новосибирске по данным Городского гематологического центра (ГГЦ). **Материал и методы.** Проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и заключений иммуногистохимического исследования) 271 больного ДВККЛ, наблюдавшегося в ГГЦ в период с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2018 г. **Результаты.** Рассчитанная регистрируемая первичная заболеваемость и смертность от ДВККЛ в г. Новосибирске по анализируемым годам незначительно колебались. Средний показатель для заболеваемости составил 2,85 случая на 100 000 населения, смертности – 1,98 случая на 100 000 населения. При анализе динамики распространенности ДВККЛ в г. Новосибирске был выявлен положительный тренд ежегодного увеличения показателя: в 1,87 раза за последние 6 лет. У мужчин опухоль развивалась на 2,6 года раньше, чем у женщин. В целом риск заболеть ДВККЛ после 50 лет был в 3 раза выше, чем в возрасте до 30 лет. Среди больных с первично диагностированными лимфомами, проходивших лечение в гематологическом отделении ГГЦ, половина всех случаев госпитализаций в отделение и проведенных курсов терапии приходилась на больных ДВККЛ. Оценка клиничко-характеристики показала выраженную тяжесть анализируемой когорты. **Заключение.** В проведенном исследовании получены актуализированные количественные и качественные показатели

клинико-эпидемиологической характеристики ДВККЛ в г. Новосибирске за 2013–18 гг. по данным ГГЦ, которые могут применяться для дальнейшего мониторинга, разработки и внедрения мероприятий по профилактике, диагностике и лечению данной формы гемобластоза.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, эпидемиология, заболеваемость, смертность, распространенность.

EPIDEMIOLOGY AND CLINICO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN THE NOVOSIBIRSK CITY

**E.N. Voropaeva¹, A.A. Gurazheva¹, T.I. Pospelova², M.A. Kolesnikova³,
M.I. Voevoda^{1,2}, V.N. Maksimov^{1,2}, O.V. Berezina², K.V. Khalzov^{2,4},
M.I. Churkina², I.N. Nechunaeva³, E.V. Melnichenko²**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹
175/1, Boris Bogatkov Street, 630089, Novosibirsk, Russia. E-mail: vena.81@mail.ru1630086¹
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia²
52, Red prospect, 630091, Novosibirsk, Russia²
Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia³
21, Polzunova Street, 630051, Novosibirsk, Russia³
Ministry of Health of Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia⁴
18, Street Red Avenue, 630007, Novosibirsk, Russia⁴

Abstract

Background. The annual reporting forms for malignant neoplasms do not provide for the division of lymphomas into variants. In international publications and statistical reference books of the Russian Federation, variants of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are also not separated. For these reasons, a detailed assessment of the epidemiology of NHL in Russia is difficult, and data for individual variants of the disease are not provided. **Purpose:** to present the clinical and epidemiological characteristics of Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Novosibirsk according to the data of the City Hematology Center (CHC). **Material and Methods.** A retrospective analysis of primary medical documentation (case histories, outpatient charts, and immunohistochemical study reports) of 271 patients with DLBCL was performed in the period from January 1, 2013 to December 31, 2018. **Results.** The calculated registered primary morbidity and mortality from DLBCL in Novosibirsk for the analyzed years fluctuated slightly. The average incidence and mortality rates were 2.85 and 1.98 per 100,000 population, respectively. When analyzing the dynamics of the prevalence of DLBCL in Novosibirsk, a positive trend of annual increase in the indicator was revealed: 1.87 times over the past 6 years. In men, the tumor developed 2.6 years earlier than in women. In General, the risk of getting DLBCL after 50 years was 3 times higher than at the age of 30 years. Among patients diagnosed with primary lymphoma who underwent treatment at the Hematology department of CHC, half of the patients had DLBCL. Evaluation of the clinical characteristics showed a pronounced severity of the analyzed cohort. **Conclusion.** The updated quantitative and qualitative indicators of clinical and epidemiological characteristics of DLBCL in Novosibirsk for 2013–18 were obtained. These indicators can be used for further monitoring, development and implementation of measures for the prevention, diagnosis and treatment of this form of hemoblastosis.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, epidemiology, incidence, mortality, prevalence, survival, treatment efficacy.

Введение

В 2018 г. в России было выявлено рекордно большое число впервые диагностированных онкологических больных – почти 625 тыс. [1]. По данным официальной статистики, в 2018 г. в общей структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные опухоли лимфатической и кроветворной ткани составили 4,7 %. Средний возраст больного приходился на работоспособный период – 57,6 года, при этом у мужчин гемобластозы развивались на 4 года раньше, чем у женщин [1].

Проведенные расчеты свидетельствуют, что за период с 2008 по 2018 г. в среднем по России произошли существенные изменения и в динамике заболеваемости гемобластозами, прирост заболеваемости составил 12,72 % со среднегодовым темпом прироста 1,19 % [1]. Рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) пока не находит объяснения. Многие факторы как этиологической природы (рост инфицированности ВИЧ, ухудшение экологической обстановки, расширение применения пестицидов), так и не относящиеся к

ним (изменение классификации, повышение точности гистологической диагностики, применение иммуногистохимических методик) могли оказать определенное влияние на статистику, но они недостаточны для объяснения ситуации в целом [2].

НХЛ представляют собой разнообразную по морфологии, патогенезу и клинике группу гемобластозов, которая насчитывает несколько десятков разновидностей, согласно используемой в настоящее время классификации ВОЗ лимфоидных опухолей [3]. В соответствии с применяемой Международной классификацией болезней (МКБ-10) [4], НХЛ формируют рубрики С82 – фолликулярная лимфома, С83 – нефолликулярная лимфома, С84 – зрелые Т/НК-клеточные лимфомы, С85 – другие и неопределенные НХЛ, С86 – другие и неопределенные типы Т/НК-клеточных лимфом и С96 – другие и неопределенные злокачественные опухоли лимфоидной, гемопоэтической и связанных тканей.

Учитывая, что в формах годовой отчетности по злокачественным новообразованиям не предусмотрено рассмотрение отдельных вариантов лимфом, детальная оценка эпидемиологии НХЛ в России затруднена [2]. Общие представления по клинико-эпидемиологической характеристике НХЛ в России можно узнать из редких публикаций [5–8], тогда как данные для отдельных вариантов заболевания в литературе почти не представлены [9, 10]. В международных изданиях и статистических справочниках Российской Федерации варианты НХЛ также рассматриваются вместе.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность детального клинико-эпидемиологического исследования самого частого варианта НХЛ – диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) – с целью разработки и осуществления региональных и общегосударственных программ по решению вопросов оказания своевременной и квалифицированной медицинской помощи больным с данным заболеванием [11–13]. На основании анализа статистических данных по заболеваемости и смертности от НХЛ возможно проспективное планирование и прогнозирование числа больных, нуждающихся в дорогостоящем лечении, что позволит правильно спланировать бюджет и обеспечить регион необходимыми специализированными медицинскими кадрами.

Целью исследования явилось представление данных по эпидемиологии и клинико-демографической характеристике ДВККЛ на территории г. Новосибирска за период 2013–18 гг.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ГГЦ г. Новосибирска, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Согласно маршрутизации больных с системными заболеваниями крови, утвержденной приказом Минздрава РФ, больные с городской пропиской

поступают в Городской гематологический центр г. Новосибирска. Проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и заключений иммуногистохимического исследования) 271 больного ДВККЛ, наблюдавшегося в ГГЦ в период с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2018 г. Диагноз заболевания верифицировали на основании морфологического и иммуногистохимического исследований биоптатов опухолевых лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения с применением панели моноклональных антител.

Для расчета эпидемиологических показателей использовали официальные данные по среднегодовой численности населения г. Новосибирска Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области, а также данные гематологического кабинета ГГЦ Новосибирска (статистический талон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов № 025-2/у, медицинские амбулаторные карты больных) [14].

Для расчета первичной заболеваемости использовалась формула: число впервые выявленных случаев ДВККЛ за год $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения. Распространенность определяли как общее число остающихся под наблюдением больных ДВККЛ на конец года $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения. Показатель смертности от ДВККЛ рассчитывался как число больных ДВККЛ, умерших в текущем году, $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения. В работе также использованы сведения по заболеваемости и смертности от лимфом на основании государственного статистического наблюдения за злокачественными новообразованиями в России по данным МНИОИ им. П.А. Герцена [1].

Для построения прогностической эпидемиологической модели распространенности заболевания использовали простую линейную регрессию. Уравнение для прямой линии имеет следующий вид:

$$y = mx + b,$$

где y – зависимая переменная (распространенность), x – предиктор (календарный год), m – коэффициенты, соответствующие каждому значению x , b – постоянная, рассчитанная на основании известных данных о распространенности ДВККЛ в Новосибирске за период 2013–16 гг.

При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m). При сравнении частотных показателей использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 7.0), SPSS (версия 11.0) и электронных таблиц Excel 2007. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Новосибирск является промышленным, деловым, транспортным и научным мегаполисом, занимающим третье место по численности населения в России. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, гематологическая помощь в г. Новосибирске в настоящее время оказывается на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 930н. Гематологическая служба города представлена отделением гематологии на 70 стационарных коек, 4 городскими консультативными приемами, межрайонными гематологическими кабинетами в 3 крупнейших поликлиниках города, центром иммуноморфологической диагностики опухолей, а также специализированными лабораториями – цитоморфологической, молекулярно-генетической, гемостаза и атеротромбоза [15]. В течение года гематологическим консультативным кабинетом осуществляется до 16 000 консультаций в год, из них более 6 000 – впервые обратившиеся больные; специализированная гематологическая помощь оказывается более 1500 больным, страдающим системными заболеваниями крови. В структуре заболеваний преобладает онкологическая группа больных (86–90 %) [15].

По данным ежегодных отчетов ГГЦ г. Новосибирска, наибольшее число среди госпитализированных в отделение гематологии больных составляют пациенты с лимфомами: НХЛ и лимфомой Ходжкина (72–74 %) [16]. При этом среди больных с впервые диагностированной лимфомой (443 человека), проходивших обследование и лечение в стационаре за период 2013–2018 гг., преобладали лица с ДВККЛ – 40,9 %.

Рассчитанная регистрируемая первичная заболеваемость и смертность от ДВККЛ в г. Новосибирске по анализируемым годам несколько колебалась (табл. 1). Средний показатель за 2013–2018 гг. заболеваемости составил 2,85 случая на 100 000 населения, смертности – 1,98 случая на 100 000 населения. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена,

с 2008 по 2018 г. в России наблюдается снижение смертности от НХЛ на 6,19 % со среднегодовым темпом снижения на 0,64 % [1]. Достиженные в последние годы успехи в терапии В-клеточных лимфом, связанные с применением препаратов моноклональных антител, высокодозной химиотерапии, трансплантации периферических стволовых клеток, а также усовершенствованием сопроводительного лечения, привели к росту выживаемости больных лимфомами. При анализе динамики распространенности ДВККЛ в г. Новосибирске был выявлен положительный тренд ежегодного увеличения показателя (коэффициент корреляции Пирсона составил 0,998, $p < 0,0001$). В целом за последние 6 лет в г. Новосибирске был отмечен прирост этого эпидемиологического показателя в 1,87 раза.

С целью оценки динамики роста распространенности ДВККЛ в последующие годы была построена прогностическая модель с использованием простой линейной регрессии (рис. 1). Формула рассчитанной прогностической модели выглядела следующим образом: Распространенность = $1,9163 \times \text{год} - 3\,847,2$, при коэффициенте детерминации $R^2=0,9557$, ($p < 0,0001$). Согласно данной модели, прогнозируемая распространенность ДВККЛ в г. Новосибирске в 2023 г. будет составлять 29,48 случая на 100 000 населения в год.

За период 2013–18 гг. в гематологическое отделение ГГЦ г. Новосибирска был госпитализирован 181 больной с впервые установленным диагнозом ДВККЛ (табл. 2). У 15 (8,3 %) больных в анамнезе были эпителиальные злокачественные новообразования, а лимфома являлась второй опухолью. Средний возраст больных в целом по группе составил $54,7 \pm 15,5$ года, для мужчин и женщин – $53,2 \pm 14,6$ и $55,8 \pm 16,3$ года соответственно (рис. 2). Соотношение мужчин и женщины равнялось 0,81:1. В обследованной группе 81,8 % больных имели III и IV стадии заболевания, согласно классификации Ann Arbor. На основании международного прогностического индекса (МПИ)

Таблица 1/Table 1

Эпидемиологические показатели для ДВККЛ (на 100 тыс. населения)* по г. Новосибирску за 2013–18 гг.
Epidemiological indicators for DBCL (per 100 thousand of population)* for the Novosibirsk city in 2013–18

Год/ Year	Первичная заболеваемость/ Primary morbidity	Смертность/ Mortality	Распространенность/ Prevalence
2013	2,89	1,93	10,24
2014	3,17	2,14	12,50
2015	2,93	2,01	13,46
2016	3,41	2,27	15,59
2017	2,25	1,61	19,28
2018	2,65	1,89	19,16

Примечание: * – по данным официального сайта Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области [14].

Note: * – according to the official website of the Territorial center of the Federal state statistics service for the Novosibirsk region [14].

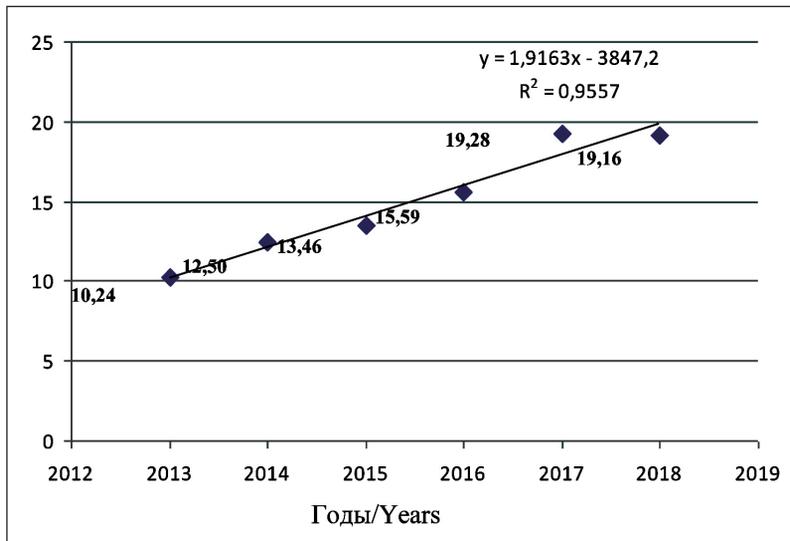


Рис. 1. Динамика распространенности ДВККЛ (на 100 тыс. населения) в г. Новосибирске в 2013–18 гг. и тренд, построенный методом линейного регрессионного анализа
Fig. 1. The dynamics of DLBCL prevalence (per 100 thousand people) in Novosibirsk in 2013–18 and trend constructed by linear regression analysis

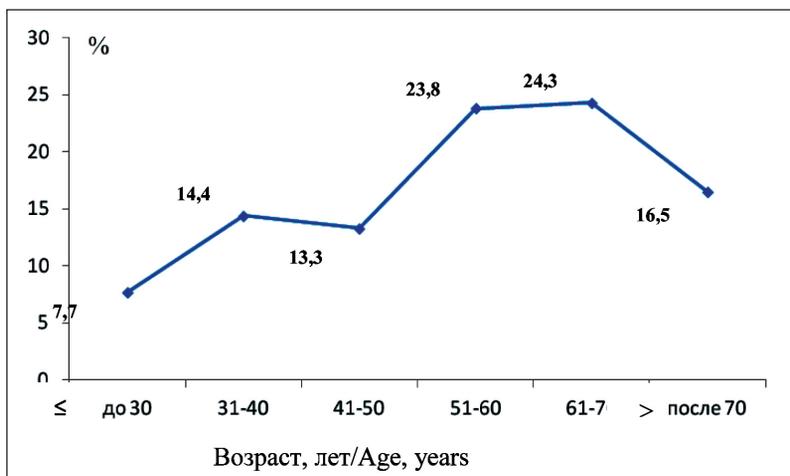


Рис. 2. Возрастное распределение исследуемой группы больных ДВККЛ
Fig. 2. The age distribution of the study group of DLBCL patients

[17] к неблагоприятным прогностическим группам относились 61,9 % больных.

Согласно классификации ВОЗ лимфоидных опухолей [18], неспецифицированный вариант ДВККЛ составил 76,8 %. Другие варианты, имеющие более неблагоприятный прогноз (богатый Т-клетками и гистиоцитами, первичная ДВККЛ центральной нервной системы, тимический и ассоциированный с ВИЧ инфекцией), встречались с частотой 56 % каждый. У большей части больных (135 человек, 74,6 %) был определен прогностически важный иммуногистохимический подтип опухоли по классификации С.Р. Hans et al. [19] – герминальный тип и негерминальный тип, варианты составили 37,8 % и 62,2 % соответственно.

Клинически в 97,2 % случаев опухоль проявлялась симптомами опухолевой интоксикации (выраженное снижение массы тела, ночная профузная потливость, лихорадка выше 38 °С), в 24,9 % случаев – спленомегалией. Генерализованное поражение лимфатических узлов на момент диагностики ДВККЛ имели 45,9 % больных. Изолированная периферическая или висцеральная лимфаденопатия была зарегистрирована в 16,6 % и 23,8 % слу-

чаев соответственно. Первично-экстранодальные варианты ДВККЛ составили 13,4 %. Помимо опухолевой интоксикации и гиперпластического синдрома, описанных выше, частыми были проявления анемии – в 30,9 % случаев.

В целом, экстранодальные поражения имели 72,4 % больных. Наиболее частыми были вовлечение в опухолевый процесс мягких тканей, органов желудочно-кишечного тракта (желудка, кишечника, поджелудочной железы), легких и плевры, костного мозга, костей, а также лимфоидной ткани рото- и носоглотки (табл. 2). Массивные конгломераты опухолевой ткани имели 34,3 % больных.

Более половины больных ДВККЛ имели тяжелую сопутствующую соматическую патологию и ограничение толерантности к физическим нагрузкам по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (57,5 % и 58 % соответственно) [20]. Патологию сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) имели 35,4 % больных. Далее по частоте встречаемости были заболевания системы пищеварения (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатит) и эндо-

кринологические нарушения (сахарный диабет 2 типа, патология щитовидной железы) – 13,3 % и 12,2 % соответственно (табл. 2).

Среди показателей параклинической активности опухолевых клеток, свидетельствующих о большом объеме опухолевой массы, у больных ДВККЛ наиболее частыми были повышение скорости оседания эритроцитов – 71,3 %, уровня лактатдегидрогеназы – 62,4 % и С-реактивного белка сыворотки крови – 53,0 % (табл. 2).

Обсуждение

С периодичностью в несколько лет Международным агентством по исследованию рака (IARC) и Международной ассоциацией реестров рака (IACR) публикуется издание «Заболеваемость раком на пяти континентах», которое предоставляет сопоставимые высокоточные статистические данные об онкологической заболеваемости из реестров рака по всему миру. В XI томе последнего издания 2017 г. содержится информация за 2008–12 гг. из 343 реестров онкологических заболеваний,

Таблица 2/Table 2

**Характеристика группы больных ДВККЛ
Characteristics of a group of patients with DLBCL**

Показатель/Indicator	Количество больных/ Number of patients	%
Половой состав/Gender structure		
Мужчины/Men	81	44,8
Женщины/Women	100	55,2
Возраст/Age		
До 60 лет/Up to 60 years	99	54,7
60 лет и старше/60 years and older	82	45,3
Стадия заболевания по Ann Arbor/Stage of the disease by Ann Arbor		
I	8	4,4
II	25	13,8
III	34	18,8
IV	114	63,0
Группа прогноза по МПИ/Prognostic group by IPI		
Низкого риска/Low risk	23	12,7
Низкого/промежуточного риска/Low/intermediate risk	46	25,4
Промежуточного/высокого риска/Intermediate/high risk	55	30,4
Высокого риска/High risk	57	31,5
Вариант по классификации ВОЗ 2018 г./Variant according to WHO classification (2018)		
Неспецифицированный/Unspecified	139	76,8
Богатый Т-клетками и гистиоцитами/ T cells and histiocytes rich	10	5,5
Первичный ЦНС/Primary Central nervous system	11	6,1
Тимический/Thymic	10	5,5
Ассоциированный с ВИЧ/Associated with HIV	11	6,1
Иммунофенотипическая классификация/Immunophenotypic classification		
Non-GCB подтип/Non-GCB subtype	84	62,2
GCB подтип/GCB subtype	51	37,8
Симптомы опухолевой интоксикации/Symptoms of tumor intoxication		
Нет/No	14	2,8
Есть/Yes	176	97,2
Характеристика поражений/Characteristics of lesions		
Спленомегалия/Splenomegaly	45	24,9
Периферическая лимфоаденопатия/ Peripheral lymphadenopathy	30	16,6
Висцеральная лимфоаденопатия/ Visceral lymphadenopathy	43	23,8
Генерализованная лимфоаденопатия/ Generalized lymphadenopathy	83	45,9
Первично-экстранодальные/Primary-extranodal	25	13,4
Экстранодальные поражения/Extranodal lesions		
Нет/No	50	27,6
Есть/Yes	131	72,4

Окончание таблицы 2/End of table 2

Локализация/ Localization			
Мягкие ткани/Soft tissues	39	21,5	
ЖКТ/Gastrointestinal tract	36	19,9	
Легкие и плевра/Lungs and pleura	33	18,2	
Костный мозг/Marrow	28	15,5	
Кости скелета/Bones of the skeleton	16	8,8	
Кольцо Пирогова – Вальдейра/Pirogov-Waldeyer Ring	15	8,3	
Центральная нервная система/Central nervous system	11	6,1	
Печень/Liver	9	5,0	
Почки/Kidneys	6	3,3	
Щитовидная железа/Thyroid	6	3,3	
Молочные железы/Mammary glands	4	2,2	
Яичники и яички/Ovaries and testicles	3	1,7	
Конгломерат опухоли размером более 10 см/Tumor larger than 10 cm			
Нет/No	119	65,7	
Есть/Yes	62	34,3	
Общее состояние больного по шкале ECOG/General condition of the patient on the ECOG scale			
1	76	42,0	
2	91	50,3	
3	14	7,7	
Коморбидность/Comorbidity			
Нет/No	77	42,5	
Есть/Yes	104	57,5	
Пораженная система/Affected system			
Сердечно-сосудистая/Cardiovascular	64	35,4	
Пищеварительная/Digestive	24	13,3	
Эндокринная/Endocrine	22	12,2	
Желчевыводящие пути/ Biliar	16	8,8	
Мочевыделительная/Urinary	13	7,2	
Вирусные гепатиты/Viral hepatitis	13	7,2	
Центральная нервная/Central nervous	10	5,5	
Дыхательная/Respiratory	10	5,5	
Аутоиммунная патология/Autoimmune pathology	4	2,2	
Онкологические заболевания в анамнезе/History of cancer			
Нет/No	166	91,7	
Есть/Yes	15	8,3	
Гематологические синдромы/Hematological syndromes			
Анемический/Anemic	56	30,9	
Геморрагический/Hemorrhagic	6	3,3	
Параклиническая активность/Paerclinic activity			
Повышение СОЭ (>15 мм/ч)/Increased erythrocyte sedimentation rate (>15 mm/h)	129	71,3	
Гиперфибриногенемия (>4 г/л)/Hyperfibrinogenemia (>4 g/l)	58	32,0	
Повышение уровня СРБ (>4 г/л)/Increased C-reactive protein level (>4 g/l)	96	53,0	
Повышение уровня ЛДГ (>450 МЕ/л)/Increased lactate dehydrogenase level (>450 IU/l)	113	62,4	
Повышение уровня ЩФ (>270 ЕД/л)/Increased alkaline phosphatase level (>270 U/l)	40	22,1	

работающих по международным стандартам в 65 странах, в том числе из 4 российских регистров (городов Архангельска, Челябинска, Самары и Республики Карелия) [21]. Согласно этим данным, к 2012 г. среди европейских стран Россия, наряду с другими бывшими советскими республиками, находилась в числе территорий с относительно низкими показателями заболеваемости НХЛ. Показатели заболеваемости для населения России обоих полов были в 2 раза ниже, чем для населения таких стран, как Англия или Дания, что может быть

связано с недостаточным уровнем диагностики заболевания на тот момент времени.

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена [1], в 2018 г. заболеваемость НХЛ населения федеральных округов России колебалась в пределах 3,34–5,32 на 100 000 населения, составляя в целом по стране 4,51 на 100 000 населения (табл. 3). Однако при анализе отдельных территорий выявляется большой разброс в показателях: от 0,26 на 100 000 населения в Республике Тыва до 7,43 на 100 000 населения в Иркутской области. Соответствующий

разброс наблюдается и в смертности населения от НХЛ [1]. Это может объясняться рядом причин – соотношением городского и сельского населения, неоднородностью географических и климатических условий, миграционных процессов, уровнем диагностических возможностей в каждом регионе, распространением вредных привычек, уровнем заболеваемости ВИЧ, экологическими, экономическими и другими факторами.

В целом в Новосибирской области показатель заболеваемости НХЛ в 2018 г. составлял 6,37 на 100 000 населения, смертности – 3,34 на 100 000 населения, что несколько превышало средние показатели по стране [1].

Учитывая, что детальная оценка эпидемиологии по вариантам НХЛ в России затруднена, а ДВККЛ является самым частым типом неходжкинских лимфом у взрослых, целью настоящей работы было представление данных по эпидемиологии и клинико-демографической характеристике ДВККЛ на территории г. Новосибирска за период 2013–18 гг. Анализ ежегодных отчетов ГГЦ г. Новосибирска за эти годы показал, что в группе онкологических больных, госпитализированных в отделение гематологии, пациенты с лимфомами составляли 72–74 % [16]. Более 40 % больных с впервые выявленными лимфомами имели диагноз ДВККЛ.

Нами была рассчитана регистрируемая первичная заболеваемость ДВККЛ по данным ГГЦ г. Новосибирска. В настоящее время складывается впечатление о формировании некоторого плато заболеваемости данным типом НХЛ в г. Новосибирске, которое может сохраниться в условиях отсутствия неблагоприятного воздействия различных экологических и техногенных факторов, сдерживания количества инфицированных ВИЧ и т. п. [17]. Также полученные результаты можно объяснить стабильной работой Ракового регистра, хорошей диагностикой заболевания в связи с широким внедрением и доступностью высокотехнологичных методов обследования (томографического, цитоморфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического) и формированием высококвалифицированных медицинских кадров.

При анализе динамики распространенности ДВККЛ в г. Новосибирске за последние 6 лет был выявлен прирост данного эпидемиологического показателя в 1,87 раза, что связано с прогрессом в лечении заболевания. Согласно рассчитанной прогностической модели, прогнозируемая распространенность ДВККЛ в г. Новосибирске будет расти и далее и в 2023 г. будет составлять 29,48 случая на 100 000 населения в год, что в 2,9 раза больше показателя, зафиксированного в 2013 г.

Оценка клинической характеристики 181 больного с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, получавшего лечение в гематологическом отделении ГГЦ г. Новосибирска за период 2013–18 гг., показала, что возраст старше 60 лет (один из факторов

неблагоприятного прогноза при лимфомах) имели практически половина больных. Анализ частоты встречаемости ДВККЛ в г. Новосибирске в разных возрастных группах показал, что заболеваемость возрастает неравномерно и имеет два подъема: первый – после 30 лет и второй – максимальный – на шестом-седьмом десятилетиях жизни. При этом у мужчин опухоль развивалась на 2,6 года раньше, чем у женщин. В целом, риск заболеть ДВККЛ после 50 лет был в 3 раза выше, чем в возрасте до 30 лет.

Более 60 % больных были отнесены к группам промежуточного/высокого и высокого риска неудач терапии по МПИ, а также имели прогностически неблагоприятный иммуногистохимический негерминальный подтип опухоли.

На момент установления диагноза III и IV стадии имели около 80 %, экстранодальные поражения – более 70 %, генерализованное поражение лимфатических узлов – более 40 %, массивные конгломераты опухолевой ткани – треть больных, что свидетельствует о высокой агрессивности опухоли и выраженной тяжести анализируемой группы больных.

Сопутствующую соматическую патологию имели 57,5 % больных, в том числе вирусные гепатиты В и С, и ограничение толерантности к физическим нагрузкам по шкале ECOG [21] (58,0 %), что затрудняло или ограничивало возможности проведения у них иммунохимиотерапии. Выбор тактики лечения больных ДВККЛ основывался на возрасте и соматическом статусе больных, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемого согласно критериям МПИ и в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [22].

Относительно низкая частота выявления в группе обследования выраженного анемического и геморрагического синдромов, скорее всего, обусловлена низкой частотой (15,5 %) лейкомизации лимфомы. Вместе с тем высокая частота регистрации симптомов опухолевой интоксикации и лабораторных показателей параклинической активности опухоли (повышение скорости оседания эритроцитов, концентрации острофазовых белков, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы) является проявлением высокой пролиферативной активности, агрессивности и распространенности опухолевого процесса у больных ДВККЛ обследованной группы.

Таким образом, в проведенном исследовании получены актуализированные количественные и качественные показатели клинико-эпидемиологической характеристики ДВККЛ в г. Новосибирске за 2013–18 гг. по данным ГГЦ, которые могут применяться для дальнейшего мониторинга, разработки и внедрения в субъектах Российской Федерации мероприятий по профилактике, диагностике и лечению данной формы гемобластоза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019; 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019; 250 p. (in Russian)].
2. WHO. CI5: cancer incidence in five continents [Internet]. URL: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx> (cited 07.04.2020).
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. Revised 4th Edition. 2017; 2: 589.
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Интернет]. URL: <https://mkb-10.com>. (дата обращения: 07.04.2020). [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [Internet]. URL: <https://mkb-10.com>. (cited: 07.04.2020). (in Russian)].
5. Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Лосева М.И., Воропаева Е.Н., Дьячкова Н.Ю. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского федерального округа. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006; 26(4): 175–81. [Kovinev I.B., Pospelova T.I., Ageeva T.A., Loseva M.I., Voropaeva E.N., Dyachkova N.Yu. Non-hodgkin's lymphoma, immunomorphology, WHO-classification of the lymphomas, epidemiology of the lymphomas. The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2006; 26(4): 175–81. (in Russian)].
6. Зубкова Е.В., Дворниченко В.В. Эпидемиология неходжкинских лимфом в Иркутской области. Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012; 3(85): 93–96. [Zubkova E.V., Dvornichenko V.V. Epidemiology of non-hodgkin's lymphomas in Irkutsk region. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. 2012; 3(85): 93–96. (in Russian)].
7. Зверев А.М., Ружникова А.А., Левит М.Л., Бурдаева О.Н. Эпидемиология лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом в Архангельской области за период с 2000 по 2009 г. Гематология и трансфузиология. 2014; 59(1). Прил. 1: 95. [Zverev A.M., Ruzhnikova A.A., Levit M.L., Burdaeva O.N. Epidemiology of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas in the Arkhangelsk region from 2000 to 2009. Hematology and transfusiology. 2014; 59 (1): 95. (in Russian)].
8. Ботвинкин А.Д., Батороев Ю.К., Моран П., Семенова Т.В., Баянова Т.А., Зубринский К.Г., Лапишина Г.Ф., Дворниченко В.В., Плотникова Ю.К. Эпидемиология злокачественных лимфом в регионе с высокой превалентностью ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015; 7(3): 118–125. [Botvinkin A.D., Batoroev Y.K., Moran P., Semenova T.V., Bayanova T.A., Zubrinskiy K.G., Lapshina G.V., Dvornichenko V.V., Plotnikova Y.K. Epidemiology of malignant lymphomas in region with high prevalence of hiv-infection. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2015; 7(3): 118–125. (in Russian)].
9. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ген TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Новосибирск, 2018. 164 с. [Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. TP53 gene in diffuse large B-cell lymphoma. Novosibirsk, 2018. 164 p. (in Russian)].
10. Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Linkage disequilibrium and haplotypes of the rs1042522, rs1625895, and rs1787862 markers of tp53 in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Molecular Biology. 2014; 48(5): 664–670.
11. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма arg399gln гена репарации ДНК XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности. Гематология и трансфузиология. 2013; 58(1): 10–14. [Voropaeva E.N., Pospelova T., Voevoda M.I. Association of DNA repair gene xrcc1 polymorphism arg399gln with high-grade nonhodgkin's lymphoma risk. Russian journal of hematology and transfusiology. 2013; 58(1): 10–14. (in Russian)].
12. Березина О.В., Вайнер А.С., Воропаева Е.Н. Влияние однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла на риск развития агрессивных неходжкинских лимфом. Сибирское медицинское обозрение. 2011; 3(69): 22–26. [Berezina O.V., Weiner A.S., Voropaeva E.N. The effect of single nucleotide substitutions in the folate cycle genes on the risk of developing aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Siberian Medical Review. 2011; 3 (69): 2226. (in Russian)].
13. Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Интронные полиморфизмы антионкогена TP53 у пациентов старшей возрастной группы с индолентными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом. Успехи геронтологии. 2013; 26(2): 258–262. [Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maksimov V.N. Intronic polymorphisms of antionkogene TP53 in patients with indolent variants of non-Hodgkin's lymphomas. Advances in Gerontology. 2013; 26(2): 258–262. (in Russian)].
14. Среднегодовая численность населения [Интернет]. URL: http://novosibstat.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/statistics/population/. (дата обращения: 20.11.2019). [Average annual population [Internet]. URL: http://novosibstat.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/statistics/population/. (cited: 20.11.2019). (in Russian)].
15. Поспелова Т.И., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Ковынев И.Б., Климчук Т.В., Хальзов К.В., Маринкин И.О., Лиханов А.В., Иванинский О.И. Модель функционирования гематологической службы г. Новосибирска. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(2): 70–75. [Pospelova T.I., Shpagina L.A., Nechunaeva I.N., Maslova L.M., Kovynev I.B., Klimchuk T.V., Khalzov K.V., Marinkin I.O., Lihanov A.V., Ivaninskiy O.I. The operation model of hematological care system in Novosibirsk Region. Siberian Medical Journal. 2017; 32(2): 70–75. (in Russian)].
16. Козяева Е.В., Лосева М.И., Далматов Г.А. Заболеваемость и смертность от гемобластозов с учетом экологических и техногенных факторов. Журнал экспериментальной и клинической медицины. 2003; 1: 29–36. [Kozyayeva E.V., Loseva M.I., Dalmatov G.A. Morbidity and mortality from hemoblastosis taking into account environmental and technogenic factors. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2003; 1: 29–36. (in Russian)].
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Sep 30; 329(14): 987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
18. Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009: 523–31. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.523.
19. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M., Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103(1): 275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
20. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec; 5(6): 649–55.
21. Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (Internet). Lyon: International Agency for Research on Cancer. URL: <https://ci5.iarc.fr> (cited: 20.11.2019).
22. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. М., 2013. 104 с. [Poddubnaya I. V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow, 2013. 104 p. (in Russian)].

Поступила/Received 07.04.2020
 Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vena.81@mail.ru. SPIN-код: 4424-2094. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Гуражева Анна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: annapalna1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1547-624X.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, Россия). AuthorID (РИНЦ): 413831. Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Колесникова Мария Александровна, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-3647-692X.

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6133-1780. Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 7004003785. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9953-7867. Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Березина Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-0396-3403.

Хальзов Константин Васильевич, кандидат медицинских наук, министр здравоохранения Новосибирской области (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-1665-3543.

Чуркина Мария Ивановна, студентка 6-го курса, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Россия).

Нечунаева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Мельниченко Елена Васильевна, врач, Городской гематологический центр г. Новосибирска, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-1310-7037.

ВКЛАД АВТОРОВ

Воропаева Елена Николаевна: работа с регистром больных, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Гуражева Анна Александровна: работа с первичной медицинской документацией, статистическая обработка материала, обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Поспелова Татьяна Ивановна: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Колесникова Мария Александровна: работа с регистром больных, статистическая обработка данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Воевода Михаил Иванович: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Максимов Владимир Николаевич: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи.

Березина Ольга Валерьевна: работа с регистром больных, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Хальзов Константин Васильевич: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи.

Чуркина Мария Ивановна: работа с первичной медицинской документацией, статистическая обработка материала, окончательное одобрение статьи.

Нечунаева Ирина Николаевна: работа с первичной медицинской документацией, обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Мельниченко Елена Васильевна: работа с первичной медицинской документацией, обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Финансирование

Работа поддержана грантом Президента РФ молодым ученым МД-2706.2019.7. Работа выполнена в рамках бюджетных тем № АААА-А17-117112850280-2 и № АААА-А18-118030790011-7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). E-mail: vena.81@mail.ru. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Anna A. Gurageva, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1547-624X.

Tatiana I. Pospelova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Maria A. Kolesnikova, MD, Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology, Region City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3647-692X.

Mikhail I. Voevoda, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 7004003785. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Vladimir N. Maksimov, MD, DSC, Professor, Head of the Laboratory of Molecular-genetic Methods for the Study of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Olga V. Berezina, MD, PhD, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 36605828400. ORCID: 0000-0003-0396-3403.

Konstantin V. Khalzov, MD, PhD, Minister of Health of Novosibirsk region (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1665-3543.

Maria I. Churkina, student, Novosibirsk state medical University (Novosibirsk, Russia).

Irina N. Nechunaeva, MD, PhD, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Elena V. Melnichenko, MD, Clinical and Diagnostic Department of Hematology, Region City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1310-7037.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena N. Voropaeva: work with the register of patients, analysis and interpretation of data, writing a draft manuscript, final approval of the manuscript.

Anna A. Gurageva: work with primary medical documentation, statistical processing of material, generalization and analysis of data, final approval of the article.

Tatiana I. Pospelova: development of the research concept and design, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Maria A. Kolesnikova: work with the register of patients, statistical processing of data, writing a draft manuscript, final approval of the article.

Mikhail I. Voevoda: development of the research concept and design, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Vladimir N. Maksimov: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the text of manuscript, final approval of the manuscript.

Olga V. Berezina: analysis and interpretation of data, writing a draft manuscript, final approval of the article.

Konstantin V. Khalzov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, final approval of the article.

Maria I. Churkina: work with primary medical documentation, statistical processing of material, final approval of the article.

Irina N. Nechunaeva: work with primary medical documentation, generalization and analysis of data, final approval of the article.

Elena V. Melnichenko: work with primary medical documentation, generalization and analysis of data, final approval of the article.

Funding

This work was supported by President's grant for young scientists doctors of sciences MD-2706.2019.7. The study was supported by Budgetary Projects № AAAA-A17-117112850280-2 and № AAAA-A18-118030790011-7.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Гатауллин Б.И., Хасанов Р.Ш., Савельев А.А., Гатауллин И.Г.* Гендерная специфика колоректального рака в Республике Татарстан. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(1): 16–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23

For citation: *Gataullin B.I., Khasanov R.Sh., Savelyev A.A., Gataullin I.G.* Gender specificity of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(1): 16–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23

ГЕНДЕРНАЯ СПЕЦИФИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Б.И. Гатауллин^{1,2}, Р.Ш. Хасанов¹, А.А. Савельев³, И.Г. Гатауллин¹

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия¹

Россия, 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 34. E-mail: ilgizg@list.ru¹

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия²

Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29²

ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия³

Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18³

Аннотация

Цель исследования – разработать экспертную систему на основе построения «дерева решений» для прогноза 5-летней выживаемости больных колоректальным раком. **Материал и методы.** В исследование включены 654 пациента с колоректальным раком, находившихся на лечении с 2013 по 2015 г., из них – 434 мужчины и 220 женщин. Средний возраст больных составлял $64,1 \pm 10,2$ года. Всем пациентам проведен генетический анализ на наличие мутации в гене K-ras из первичной опухоли. **Результаты.** В Республике Татарстан имеются региональные особенности мутации гена K-ras: частота мутаций в опухолях у мужчин встречалась реже (20,3 %), чем у женщин (37,7 %), у пациентов славянской национальности мутации встречались несколько чаще, чем у татар, – 39 % и 21 % соответственно. Гендерный подход к оценке отдаленных результатов лечения показал, что у мужчин, больных колоректальным раком, наиболее благоприятные результаты лечения наблюдали у пациентов с опухолями в стадии T1–2N0M0 независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными следует считать у мужчин низкодифференцированные опухоли с любым T, с наличием регионарных метастазов и мутацией гена K-ras, даже при отсутствии отдаленных метастазов: 5 лет не прожил ни один пациент. У женщин на основе построения «дерева решений» наиболее благоприятные результаты лечения наблюдали у пациенток с опухолями в стадии T1–2–3N0M0 в возрасте до 70 лет (5-летняя выживаемость – 90 %), с опухолями T1–2N0M0 – в возрасте старше 70 лет (5-летняя выживаемость – 81,8 %) независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными для женщин являются опухоли любой дифференцировки стадии T3–4N0 с наличием отдаленных метастазов (5 лет прожили 6 % пациенток) и низкодифференцированные опухоли T4N0M0 (5-летняя выживаемость – 8 %). **Заключение.** Исследование гендерно- и возраст-ассоциированных особенностей колоректального рака актуально для выбора эффективных диагностических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: колоректальный рак, гендерное распределение, мутация гена K-ras, региональные особенности, отдаленные результаты.

GENDER SPECIFICITY OF COLORECTAL CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

B.I. Gataullin^{1,2}, R.Sh. Khasanov¹, A.A. Savelyev³, I.G. Gataullin¹

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia¹

34, Butlerova str., Kazan, 420015, Russia. E-mail: ilgizg@list.ru¹

Republican Clinical Cancer Center of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia²
29, Sibirsky trakt, Kazan, 420029, Russia²

Kazan Federal University, Kazan, Russia³

18, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russia³

Abstract

The purpose of the study: to develop an expert system based on the construction of a «decision tree» for predicting the 5-year survival rate of patients with colorectal cancer. **Material and Methods.** The study included 654 patients with colorectal cancer (CRC) who were treated from 2013 to 2015, including 434 men and 220 women. The average age of patients was $64,1 \pm 10,2$ years. All patients underwent genetic analysis for the presence of a mutation in the K-ras gene from the primary tumor. **Results.** For the Republic of Tatarstan, there are regional features of mutation of the K-ras gene: the frequency of mutations in tumors in men was less frequent (20.3 %) than in women (37.7 %), in patients of Slavic nationality, mutations were slightly more frequent – 39 % than in Tatars – 21 %. The gender approach to assessing long-term treatment results showed that in men with colorectal cancer, the most favorable treatment results were observed in patients with tumors in stage T1–2N0M0, regardless of the differentiation of the tumor and its mutational status. Low-grade tumors with any T should be considered prognostically unfavorable in men, with the presence of regional metastases and mutation of the K-ras gene, even in the absence of distant metastases: no patient lived 5 years. Based on the construction of a «decision tree», the most favorable treatment results were observed in female patients with tumors in stage T1–2–3N0M0 at the age of 70 years (5-year survival rate of 90 %), with tumors T1–2N0M0 at the age of 70 years (5-year survival rate of 81.8 %), regardless of the tumor differentiation and its mutational status. Tumors of any differentiation are prognostically unfavorable for women of the T3–4N0 stage with the presence of distant metastases (6 % of patients lived 5 years) and low-differentiated stage T4N0M0 tumors (5-year survival rate of 8 %). **Conclusion.** Gender- and age-associated features of the development and course of CRC are relevant for oncologists to choose effective diagnostic and therapeutic measures.

Key word: colorectal cancer, gender, K-ras gene mutation, regional features, long-term results.

Введение

По данным Global Cancer Statistics [1], при анализе новых случаев и смертности от 36 видов рака в 2018 г. в мире зафиксирован 1 096 601 новый случай рака толстой кишки и 551 269 смертей от него, 704 376 новых случаев рака прямой кишки и 310 394 смерти от этой патологии. В целом, колоректальный рак (КРР) в мире занимает третье место по заболеваемости, но второе по смертности.

Эпидемиология злокачественных новообразований выявляет более высокий риск заболеваемости в целом среди мужчин по сравнению с женщинами в расчете на все локализации, что связано непосредственно с биологическими и социальными различиями полов. Биологические различия мужчин и женщин определяются, прежде всего, половыми гормонами – эстрогенами и андрогенами. Социальные факторы, определяющие эти различия, – гендерное разделение труда, особенности профессии, поведения людей и образа жизни. Поскольку мужчины и женщины прово-

дят личную и профессиональную жизнь в разной среде, следовательно, внешние неблагоприятные факторы больше воздействуют на мужчин. Кроме того, имеют значение вредные привычки, которые больше свойственны мужчинам, – курение и алкоголь. Мужчины и женщины подвержены разным болезням. Разное восприятие болезни в половых группах также ведет к различной готовности обратиться за помощью [2].

Проведенный метаанализ для определения влияния пола на общую выживаемость (ОС) и канцеро-специфическую выживаемость (КСВ) у пациентов с колоректальным раком показал, что показатели у женщин были значительно лучше. Результаты исследований позволяют предположить, что женский пол, вероятно, является существенным фактором, влияющим на результаты выживания среди пациентов с КРР [3]. Исследования в области фундаментальной онкологии, появление гендерных подходов к диагностике и лечению больных КРР, а также опыт наблюдения за такими

больными обуславливают выделение новых факторов прогноза у пациентов разного пола в рамках даже одной и той же стадии заболевания.

Цель исследования – разработать экспертную систему на основе построения «дерева решений» для прогноза 5-летней выживаемости больных КРР.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов клинического обследования и лечения 654 пациентов с КРР, находившихся на лечении в клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан с 2013 по 2015 г., из них 434 мужчины и 220 женщин. Источником информации послужили данные историй болезни, протоколы оперативных вмешательств, результаты гистологических, молекулярных исследований. Всем больным была выполнена диагностическая программа, согласно клиническим рекомендациям по раку прямой и раку ободочной кишки. Для выявления прогностического значения пола и возраста пациентов на отдаленный результат лечения и определения возрастных морфологических и молекулярных особенностей КРР больные разделены на три возрастные группы: до 50 лет, 51–70 лет, старше 70 лет. В возрастной группе 51–70 лет доля мужчин была несколько выше, чем женщин, а в возрастной группе до 50 лет доля женщин была выше, чем мужчин (табл. 1).

По национальной принадлежности среди мужчин более половины составляют русские – 51,8 %, татары – 43,1 %, другие национальности – 5,1 %, среди женщин – русских 53,6 %, татарок – 38,6 %, представительниц других национальностей – 7,7 %.

Данные о локализации КРР были указаны во всех 654 случаях. У мужчин опухолевый процесс чаще всего был локализован в прямой кишке – в 45 %, в ободочной кишке – в 32 % случаев. На третьем месте по локализации был ректосигмоидный отдел и сигмовидная кишка – 23 %. У женщин опухоль одинаково часто располагалась в прямой кишке и в ректосигмоидном отделе с сигмовидной кишкой – по 36 %, в ободочной кишке – в 28 % наблюдений.

Данное исследование базируется на использовании международной классификации TNM, опубликованной Международным противораковым

союзом в 2017 г. (8-е издание). Самую малочисленную группу составили пациенты с опухолями в пределах слизистой и подслизистой оболочки кишки (T1) – по 2,7 % у мужчин и женщин. Среди больных с опухолями T2 преобладали женщины – 33,2 %, T2 у мужчин встречалась в 27,6 % случаев. Стадия T3 чаще наблюдалась у мужчин (49,1 %), чем у женщин (44,1 %). Пациенты с опухолями T4 распределились приблизительно поровну: у мужчин – 18,7 %, у женщин – 18,6 %.

В прогностическом отношении для больных большое значение имеет наличие или отсутствие регионарных метастазов. Лимфатические узлы были поражены метастазами у мужчин в 202 (46,5 %), у женщин – в 107 (48,6 %) случаях. Морфологически во всех случаях определяли аденокарциному различной степени дифференцировки: высокодифференцированная аденокарцинома отмечена у мужчин в 13,6 %, у женщин – в 14,1 % случаев, умереннодифференцированная аденокарцинома – в 50,5 % и в 54,1 %, низкодифференцированная аденокарцинома – в 21,4 % и в 19,5 % наблюдений соответственно.

Материалом для генетического анализа на наличие мутации в гене K-ras послужили образцы опухолевой ткани из первичной опухоли, полученные в результате хирургического вмешательства. Анализ наличия мутаций K-ras в кодонах 12 и 13 экзона 2 проводили методом плавления с высоким разрешением с помощью ПЦР-анализатора lightcycler® 480 II реального времени (Roche, Германия) и программы сканирования генов версии 1.5 (Roche diagnostics, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием приложений Microsoft Excel пакета обновления 2 для Office XP и Statistica (StatSoft) версии 6.0. Значимость различий между средними показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm m$, где (m) – средняя ошибка средней арифметической. Различия рассматривались как значимые при $p < 0,05$. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для прогнозирования отдаленных исходов заболевания применен метод построения деревьев решений. Этот метод используется для решения задач классификации, возникающих в самых разных областях, и считается одним из самых эффективных. Среди задач, успешно решаемых в медицине с

Таблица 1/Table 1

Половозрастная структура выборочной совокупности пациентов

Distribution of sample by age and sex

Пол/Sex	Возраст больных/Age of patients			Всего/Total
	До 50 лет/ Under 50 years	От 51 до 70 лет/ 51 to 70 years	Старше 70 лет/ Over 70 years	
Мужчины/Male	56 (12,9 %)	266 (61,3 %)	112 (25,8 %)	434
Женщины/Female	37 (16,8 %)	120 (54,5 %)	63 (28,6 %)	220
Итого/Total	93 (14,2 %)	386 (59,0 %)	175 (26,8 %)	654

помощью этого метода, можно назвать диагностику, где по набору значений факторов (симптомов, результатов анализов) нужно поставить диагноз или сделать вывод о динамике процесса. Дерево решений – это схематическое представление проблемы принятия решений. Ветви дерева решений представляют собой различные события (решения), а его вершины – ключевые состояния, в которых возникает необходимость выбора. Чаще всего дерево решений является нисходящим [4].

Результаты

Нами был использован гендерный подход к оценке пациентов по следующим критериям: возраст больного, локализация опухоли, гистотип и степень дифференцировки опухоли, глубина поражения кишечной стенки, наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, наличие отдаленных метастазов. Общая 5-летняя выживаемость всей группы обследованных больных по методу Каплана–Майера составила 54,3 %. Значимых различий в 5-летней выживаемости больных КРР в зависимости от пола не выявлено. У мужчин она составила 54,9 %, у женщин – 52,7 % ($p>0,05$). Тем не менее нами установлены гендерные различия отдаленных результатов лечения больных КРР. При практически одинаковой 5-летней выживаемости мужчин и женщин – 54,9 % и 52,7 % ($p>0,1$) – этот показатель коррелирует с возрастом пациентов. При анализе 5-летней выживаемости у пациентов в возрасте до 50 лет отмечаются более высокие показатели у женщин (65,5 %) по сравнению с мужчинами (43,2 %), различия статистически значимые ($p=0,024$). В возрастной группе от 51 до 69 лет показатели 5-летней выживаемости больных КРР у мужчин и женщин практически выравниваются, составляя 57,1 % и 55,3 % ($p>0,05$) соответственно. В группе пациентов старше 70 лет 5-летняя выживаемость у мужчин составила 60,5 %, значимо превышая таковую у женщин – 48,4 % ($p=0,022$).

Следующий этап исследования был посвящен изучению частоты мутаций гена K-ras в ткани опухоли у пациентов с КРР и ее связи с клинико-патологическими характеристиками опухоли. Частота мутаций гена K-ras у больных КРР в Республике Татарстан составила 36,2 %. Это несколько меньше, чем в целом по России, что, вероятно, связано с выраженной этнической гетерогенностью населения в данном регионе. Мутации чаще зафиксированы в 12 кодоне – в 68 % наблюдений.

Как показали наши исследования, в опухоли с мутантным типом гена K-ras ($n=213$) преобладающим типом мутаций оказались транзиции (63 %) с заменой по типу «пуриновое основание на пуриновое» или «пиримидиновое основание на пиримидиновое», а на долю трансверсий пришлось остальные 37 %. Наши исследования показали, что у женщин частота мутаций в гене K-ras встре-

чалась чаще – в 37,7 %, чем у мужчин – 20,3% ($p=0,04$). Вместе с тем, среди больных женского пола с наличием мутации гена K-ras представителей татарской и русской национальности было практически одинаковое количество – 48 % и 52 % ($p>0,05$) соответственно. В то же время среди мужчин представителей русской национальности было больше, чем татарской, – 62 % и 38 % соответственно ($p=0,02$).

Были исследованы возрастные особенности статуса гена K-ras. В возрасте до 50 лет мутация гена K-ras наблюдалась у 58,3 % пациентов, от 51 до 69 лет – в 56,8 %. В старшей возрастной группе мутация гена наблюдалась в 9,9 % случаев. Половых и национальных различий статуса гена K-ras в разных возрастных группах мы не отметили. Изучение национальных особенностей показало, что у больных русской национальности мутации гена K-ras встречались несколько чаще – в 39 %, чем у татар – 21% ($p=0,018$). Наши исследования показали, что наиболее часто мутация гена K-ras в опухоли при КРР встречалась у жителей Восточного Закамья – в 61,7 %, в то время как в целом по республике – в 36,2 % ($p=0,02$). Вероятно, высокую частоту мутации гена K-ras у пациентов, проживающих в Восточном Закамье, можно связать с продолжительным воздействием небольших доз ряда канцерогенных факторов, присутствующих в воздухе, воде и почве этого региона республики. Это особенно актуально в условиях активного влияния деятельности человека на среду обитания.

Для моделирования исходов заболевания и влияния на них различных факторов опухолевого роста в нашем исследовании использован метод построения «дерева решений». Нами проанализирована выживаемость со стратификацией случаев с выделением «целевой» группы – пола пациента. Как показали наши исследования, у мужчин, больных КРР, наиболее благоприятные результаты лечения наблюдались у пациентов с опухолями в стадии T1–2N0M0 независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными следует считать у мужчин низкодифференцированные опухоли с любым T, с наличием регионарных метастазов и мутацией гена K-ras, – даже при отсутствии отдаленных метастазов 5 лет не прожил ни один пациент. В то же время у пациентов с «диким» типом гена K-ras при наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составила 10 % (рис. 1).

При анализе прогноза выживаемости более 5 лет у женщин на основе построения «дерева решений» наиболее благоприятные результаты лечения наблюдали у пациентов с опухолями в стадии T1–2–3N0M0 в возрасте до 70 лет (5-летняя выживаемость – 90 %), с опухолями T1–2N0M0 в возрасте старше 70 лет (5-летняя выживаемость – 81,8 %) независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически

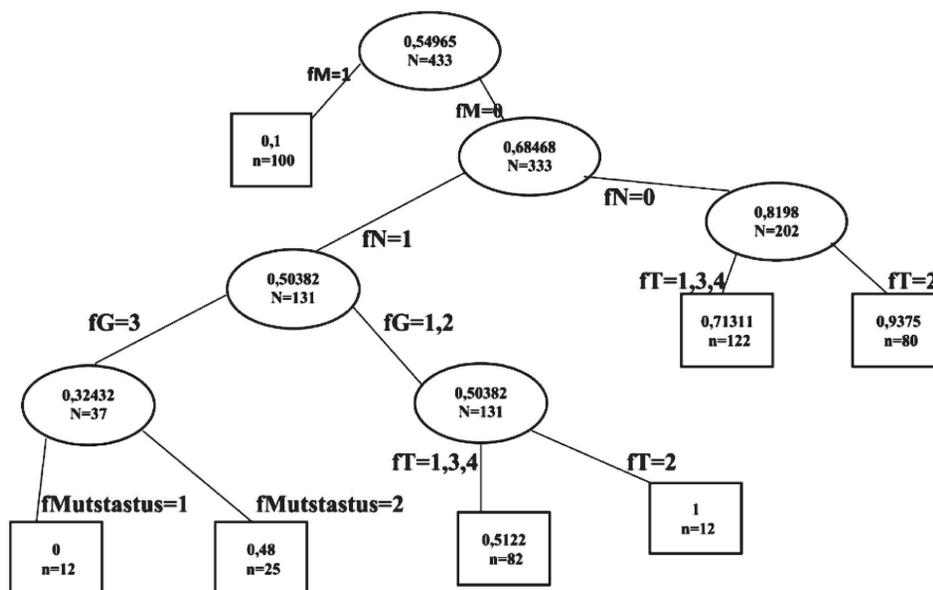


Рис. 1. Экспертная система на основе «дерева решений» для прогноза выживания более 5 лет (мужчины).

Примечание: M=0 – отдаленные метастазы отсутствуют; M=1 – наличие отдаленных метастазов; N=0 – регионарные метастазы отсутствуют, N=1 – наличие отдаленных метастазов; G=1 – высокодифференцированная аденокарцинома, G=2 – умереннодифференцированная аденокарцинома, G=3 – низкодифференцированная аденокарцинома; T=1, T=2, T=3, T=4 – степень пенетрации опухоли в кишечную стенку; MutStatus=1 – мутированный ген K-ras, MutStatus=2 – «дикий» тип гена K-ras; Age=1 – возраст пациентов до 50 лет, Age=2 – возраст пациентов 50–70 лет, Age=3 – возраст пациентов старше 70 лет

Fig. 1. Expert system based on a «decision tree» for predicting 5-year survival (men).

Notes: M=0 – no distant metastases, M=1 – evidence of distant metastases; N=0 – no regional metastases, N=1 – evidence of regional metastases; G=1 – well-differentiated adenocarcinoma, G=2 – moderately-differentiated adenocarcinoma, G=3 – low-differentiated adenocarcinoma; T=1, T=2, T=3, T=4 – stage of tumor penetration into the intestinal wall; MutStatus=1 – mutated K-ras gene, MutStatus=2 – «wild» type of the K-ras gene; Age=1 – age of the patients under 50 years, Age=2 – age of the patients from 50 to 70 years, Age=3 – age of the patients over 70 years

неблагоприятными для женщин являются опухоли любой дифференцировки стадии T3–4N0 с наличием отдаленных метастазов (5 лет прожили 6 % пациенток) и низкодифференцированные опухоли T4N0M0 (5-летняя выживаемость – 8 %) (рис. 2).

Обсуждение

Длительное время КРР не рассматривался как гендерно-стратифицированная опухоль. Однако имеются половые различия в заболеваемости – мужчины более подвержены этой патологии. При этом у женщин в пременопаузе риск развития КРР значительно ниже, чем в постменопаузе. Результаты ряда исследований позволяют предположить, что женский пол, вероятно, является существенным фактором, влияющим на результаты выживания среди пациентов с КРР [3].

Исходя из нашего опыта гендерного подхода к анализу заболеваемости КРР и клинкоморфологических особенностей патологии и исходов заболевания, можно сделать ряд заключений. Прежде всего, наличие региональных, характерных для Республики Татарстан, особенностей мутации гена K-ras: частота мутаций в опухолях у мужчин встречалась реже (20,3 %), чем у женщин (37,7 %) (p=0,04). Частота мутаций в опухолях обоих полов составила 36,2 %, что не-

сколько отличается от результатов ряда исследований. Так, по данным К.К. Смагуловой и соавт., из 332 включенных в исследование больных с КРР в Республике Казахстан мутации гена K-ras были выявлены у 149 (44,9 ± 4,0 %), а 183 (55,1 ± 3,6 %) пациента имели «дикий» тип [5]. Частота мутаций гена K-ras у пациентов с КРР на юге России была ближе к данным по Татарстану и составила 38,7 %. Результаты исследования Ростовского научно-исследовательского онкологического института свидетельствуют о значимо более высокой частоте проявления мутаций в гене K-ras при КРР у женщин по сравнению с мужчинами [6].

Что касается этнических особенностей, соматические мутации гена K-ras в опухолях толстой кишки различных популяций очень вариабельны и встречаются в 30–60 % случаев. В Республике Татарстан отмечаются также возрастные и национальные особенности мутаций гена K-ras. У больных в группе до 50 лет наблюдается более высокая частота мутаций гена (58,3 %), чем у пациентов в группе старше 70 лет (9,9 %). У пациентов русской национальности мутации гена K-ras встречались чаще – в 39 %, чем у татар, – 21 %. В литературе описаны существенные различия в генетической мутации больных КРР у разных национальностей по всему миру. Частота генети-

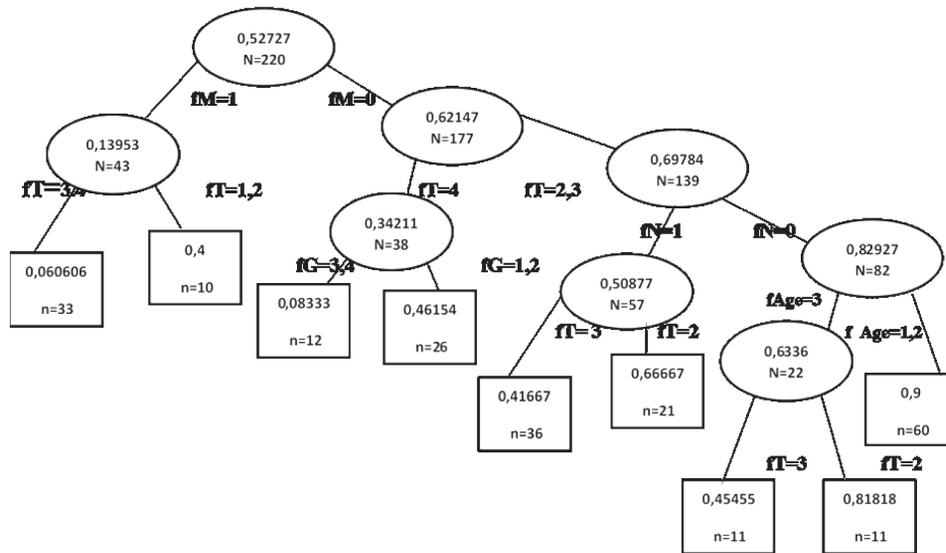


Рис. 2. Экспертная система на основе «дерева решений» для прогноза выживания более 5 лет (женщины)
 Fig. 2. Expert system based on a «decision tree» for predicting 5-year survival (women)

ческих мутаций K-ras составляет у американцев 30–50 % [7], у европейцев – 45–48 % [8, 9], в Таиланде, Индии, Республике Корея и Японии – 23–35 % [10–12], в Китае – 14,3–33,57 % [13]. Между тем в Китае имеются национальные различия мутаций гена в опухоли. Общая частота мутаций K-ras у пациентов уйгурской национальности составляет 46,2 %, ханьской – 28,8 % [13].

В ряде ранее опубликованных исследований, анализировавших связь между полом, возрастом, национальностью пациентов, статистически значимых отличий в проявлениях мутантного или «дикого» типов гена K-ras не обнаружено [3, 13]. Однако в наших ранних исследованиях мы нашли причинно-следственные связи между полом, возрастом и национальностью пациентов, с одной стороны, и наличием регионарных и отдаленных метастазов – с другой [14, 15]. Выявленные нами регионарные особенности ассоциации мутаций гена K-ras позволяют с большей вероятностью ожидать мутации гена K-ras у женщин русской национальности в возрасте до 70 лет. В то же время мутация гена K-ras в опухоли существенно отягощает прогноз у мужчин, имеющих регионарные метастазы. В этой группе больных ни один пациент не прожил более 5 лет. Эти сведения помогут врачу-онкологу в планировании адекватной адъювантной терапии и послеоперационной диспансеризации пациентов.

В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные изучению прогностической роли пола и возраста пациентов в отношении выживаемости больных КРР. В ряде исследований показано влияние пола при злокачественных заболеваниях на худший прогноз у мужчин, чем у женщин [16]. Это подтверждено и нашими исследованиями, которые показали, что в возрасте до 50 лет (до менопаузы) выживаемость женщин на

22 % выше, чем у мужчин. В возрасте 51–70 лет она одинакова для обоих полов, а в группе старше 70 лет у женщин она на 14 % ниже, чем у мужчин. Скорее всего, это связано с защитным эффектом эндогенных эстрогенов, так как именно к данному пути передачи сигналов относятся гены K-RAS и BRAF, регулирующие адгезию, пролиферацию, апоптоз и др. [13]. Женские стероидные гормоны считаются защитным фактором, поскольку их высокий уровень, ранний возраст при первой беременности, использование оральных контрацептивов и заместительная гормональная терапия эстрогенами связаны со снижением риска развития КРР [17, 18]. Для понимания защитного влияния эстрогенов на развитие колоректального рака у женщин проводятся исследования, направленные на изучение влияния негеномного воздействия эстрогенов на активацию сигнального пути Ras/Raf/MAPK [19].

Выводы

Установлено, что при практически одинаковой 5-летней выживаемости мужчин и женщин (54,9 % и 52,7 % соответственно) этот показатель коррелирует с возрастом пациентов. В возрасте до 50 лет выживаемость женщин на 22 % выше, чем у мужчин. В возрасте 51–70 лет она одинакова для обоих полов, старше 70 лет у женщин она на 12 % ниже, чем у мужчин. Выявлены региональные особенности мутации гена K-ras при КРР: частота мутации гена K-ras составила 36,2 %, наиболее часто мутацию гена K-ras наблюдали в 12 кодоне – в 68 % случаев; частота мутаций в опухолях у мужчин встречалась реже, чем у женщин, – в 20,3 % и 37,7 % соответственно; у больных в возрасте до 50 лет наблюдается более высокая частота мутаций гена K-ras, чем у пациентов старше 70 лет, – в 58,3 % и 9,9 %; у пациентов русской националь-

ности мутации гена K-ras встречались чаще, чем у татар, – в 39 % и 21 % случаев соответственно; наиболее часто мутация гена K-ras в опухоли встре-

чалась у жителей Восточного Закамья Республики Татарстан – в 61,7 %, в целом по республике – в 36,2 %.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Антипова С.И., Антипов В.В., Шебеко И.Г. Гендерные проблемы онкологии в Беларуси. Медицинские новости. 2013; 3: 31–41. [Antipova S.I., Antipov V.V., Shebeko I.G. Gender problems of oncology in Belarus. *Meditinskije novosti*. 2013; 3: 31–41. (in Russian)].
3. Kim S.E., Paik H.Y., Yoon H., Lee J.E., Kim N., Sung M.K. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7; 21(17): 5167–75. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167.
4. Жаркова О.С., Шаропин К.А., Сеидова А.С., Берестнева Е.В., Осадчая И.А. Построение систем поддержки принятия решений в медицине на основе дерева решений. Современные наукоемкие технологии. 2016; 6–1: 33–37. [Zharkova O.S., Sharopin K.A., Seidova A.S., Berestneva E.V., Osadchaya I.A. Construction of decision support systems in medicine based decision tree. *Modern High Technologies*. 2016; 6–1: 33–37. (in Russian)].
5. Смагулова К.К., Кайдарова Д.Р., Чичуа Н.А., Ишкинин Е.И. Изучение частоты и спектра мутаций гена K-RAS у больных колоректальным раком (КРР) в зависимости от распространенности процесса. Современные проблемы науки и образования. 2019; 3. [Smagulova K.K., Kaydarova D.R., Chichua N.A., Ishkinin E.I. Study of the frequency and spectrum of the K-RAS gene mutation in patients with colorectal cancer (CRC) depending on the extent of the process. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 3. (in Russian)]. doi: 10.17513/spno.28909.
6. Водолажский Д.И., Антонец А.В., Дваденко К.В., Владимирович Л.Ю., Геворкян Ю.А., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю. Связь мутаций гена K-RAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. Медицинский журнал международного образования. 2014; 1: 65–68. [Vodolazhsky D.I., Antonets A.V., Dvadenko K.V., Vladimirova L.Y., Gevorkyan Y.A., Kasatkin V.F., Maksimov A.Y. Association of K-RAS mutant type with clinicopathological features of colorectal cancer in patients in the south of Russia. 2014; 1: 65–68. (in Russian)].
7. Selcukbiricik F, Erdamar S, Ozkurt C.U., Molinas Mandel N., Demirelli F, Ozguroglu M., Tural D., Buyukunal E., Serdengeci S. The role of K-RAS and B-RAF mutations as biomarkers in metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2013 Jan-Mar; 18(1): 116–23.
8. Al-Allawi N.A., Ismaeel A.T., Ahmed N.Y., Merza N.S. The frequency and spectrum of K-ras mutations among Iraqi patients with sporadic colorectal carcinoma. *Indian J Cancer*. 2012 Jan-Mar; 49(1): 163–8. doi: 10.4103/0019-509X.98943.

9. Segal G., Liebermann N., Klang S., Siegelmann-Daniel N., Beit-Or A., Kliien B., Shoushan-Gutman L. Identification of K-RAS mutations in colorectal cancer patients in Israel. *Harefuah*. 2011 May; 150(5): 447–50, 491.
10. Chaiyapan W., Duangpakdee P., Boonpipattanapong T., Kann-germ S., Sangkhathat S. Somatic mutations of K-ras and BRAF in Thai colorectal cancer and their prognostic value. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(1): 329–32. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.1.329.
11. Malhotra P., Anwar M., Nanda N., Kochhar R., Wig J.D., Vaiphei K., Mahmood S. Alterations in K-ras, APC and p53-multiple genetic pathway in colorectal cancer among Indians. *Tumour Biol*. 2013 Jun; 34(3): 1901–11. doi: 10.1007/s13277-013-0734-y.
12. Lee W.S., Baek J.H., Lee J.N., Lee W.K. Mutations in K-ras and epidermal growth factor receptor expression in Korean patients with stages III and IV colorectal cancer. *Int J Surg Pathol*. 2011 Apr; 19(2): 145–51. doi: 10.1177/1066896911400411.
13. Eli M., Mollayup A., Muattar Liu C., Zheng C., Bao Y.X. K-ras genetic mutation and influencing factor analysis for Han and Uyur nationality colorectal cancer patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15; 8(6): 10168–77.
14. Гатауллин И.Г., Гордиев М.Г., Шакиров Р.К., Гатауллин Б.И. Клиническая оценка мутации гена K-RAS у пациентов с колоректальным раком. Поволжский онкологический вестник. 2016; 3(25): 85–88. [Gataullin I.G., Gordiev M.G., Shakirov R.K., Gataullin B.I. Clinical evaluation of gene mutations in K-RAS patients with colorectal cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2016; 3(25): 85–88. (in Russian)].
15. Iliinskaya O.N., Kharitonova M.A., Doynikova A.N., Zelenikhin P.V., Gataullin B.I. Analysis of RAS-Mutation and Microbiom of Patients With Colorectal Cancer. *Int J Pharm Res*. 2018; 10 (1): 307–313.
16. Samowitz W.S., Curtin K., Schaffer D., Robertson M., Leppert M., Slattery M.L. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Nov; 9(11): 1193–7.
17. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
18. Barzi A., Lenz A.M., Labonte M.J., Lenz H.J. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 1; 19(21): 5842–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325.
19. Maingi J.W., Tang S., Liu S., Ngenya W., Bao E. Targeting estrogen receptors in colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2020 May; 47(5): 4087–4091. doi: 10.1007/s11033-020-05414-6.

Поступила/Received 16.04.2020
Принята в печать/Accepted 19.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Булат Ильгизович, ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия); врач-онколог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, Россия). E-mail: bulatg@list.ru. SPIN-код: 2977-2970. Author ID (РИНЦ): 910387. Researcher ID (WOS): E-7025-2019. Author ID (Scopus): 57204905906. ORCID: 0000-0003-1695-168X.

Хасанов Рустем Шамильевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия). SPIN-код: 9198-5889. AuthorID (РИНЦ): 583867.

Савельев Анатолий Александрович, кандидат физико-математических наук, доктор биологических наук, профессор кафедры моделирования экологических систем, Институт экологии и природопользования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 5507-7958. Researcher ID (WOS): M-1804-2016. Author ID (Scopus): 7005725840. ORCID: 0000-0002-6270-7744.

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия). SPIN-код: 3049-2957. AuthorID (РИНЦ): 178066. Researcher ID (WOS): B-1445-2019. Author ID (Scopus): 57021639200. ORCID: 0000-0001-5115-6388.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гатауллин Булат Ильгизович: изучение и анализ первичного материала, интерпретация данной работы, составление черновика рукописи.

Хасанов Рустем Шамильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Савельев Анатолий Александрович: статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гатауллин Ильгиз Габдуллович: разработка концепции научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Bulat I. Gataullin, MD, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia). E-mail: bulatg@list.ru. Researcher ID (WOS): E-7025-2019. Author ID (Scopus): 57204905906. ORCID: 0000-0003-1695-168X.

Rustem Sh. Khasanov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia).

Anatoly A. Savelyev, PhD, DSc, Professor, Department of Modeling Ecological Systems, Institute of Ecology and Nature Management, Kazan Federal University (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): M-1804-2016. Author ID (Scopus): 7005725840. ORCID: 0000-0002-6270-7744.

Ilgiz G. Gataullin, MD, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy -branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): B-1445-2019. Author ID (Scopus): 57021639200. ORCID: 0000-0001-5115-6388.

AUTHOR CONTRIBUTION

Bulat I. Gataullin: study and analysis of primary material, interpretation of this work, drafting of the manuscript.

Rustem Sh. Khasanov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anatoly A. Savelyev: statistical processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilgiz G. Gataullin: development of the concept of scientific work.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-24-33
УДК: 616.24-006.6-089.87

Для цитирования: *Рябов А.Б., Пикин О.В., Багров В.А., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М., Бармин В.В., Александров О.А.* Безопасность и эффективность торакоскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого I стадии. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 24–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-24-33

For citation: *Ryabov A.B., Pikin O.V., Bagrov V.A., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Amiraliev A.M., Barmin V.V., Alexandrov O.A.* Safety and efficacy of thoracoscopic lobectomy in patients with stage I non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 24–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-24-33

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ЛОБЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО I СТАДИИ

**А.Б. Рябов, О.В. Пикин, В.А. Багров, К.И. Колбанов, В.А. Глушко,
Д.А. Вурсол, А.М. Амиралиев, В.В. Бармин, О.А. Александров**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: pikin_ov@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты торакоскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), оперированных в одном лечебном учреждении. **Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов торакоскопической лобэктомии у 479 больных НМРЛ с клинической I стадией заболевания, оперированных в торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена с 2010 по 2019 г. **Результаты.** Конверсия в торакотомный доступ потребовалась у 62 (12,9 %) больных. Частота послеоперационных осложнений в группе торакоскопических операций составила 19,9 %, в группе конверсий – 25,8 %, летальность – 0,4 % и 1,6 % соответственно. Наиболее частое осложнение – длительная негерметичность легочной ткани – встретилось в 11,9 % и 8,0 % соответственно. У больных старше 70 лет частота осложнений после торакоскопической операции составила 35,6 %, а в группе конверсии – 41,2 %. Отмечено преимущество торакоскопической лобэктомии в виде менее выраженного болевого синдрома и изменений показателей ОФВ1 в послеоперационном периоде. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе больных НМРЛ I стадии (pT1a-bN0M0; pT2aN0M0) после торакоскопической лобэктомии составила 92,2 % и 86,6 %, а у больных, перенесших конверсию, – 87,5 % и 81,2 % соответственно. **Заключение.** Торакоскопическая лобэктомия – относительно безопасная операция у больных НМРЛ I стадии. Для освоения техники выполнения торакоскопической лобэктомии необходимо пройти «кривую обучения». Отдаленные результаты торакоскопической лобэктомии не уступают таковым в открытой хирургии.

Ключевые слова: рак легкого, торакоскопическая лобэктомия, конверсия.

SAFETY AND EFFICACY OF THORACOSCOPIC LOBECTOMY IN PATIENTS WITH STAGE I NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A.B. Ryabov, O.V. Pikin, V.A. Bagrov, K.I. Kolbanov, V.A. Glushko,
D.A. Vursol, A.M. Amiraliev, V.V. Barmin, O.A. Alexandrov

Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia
3, 2nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: pikin_ov@mail.ru

Abstract

Aim: to analyze short-and long-term treatment outcomes of thoracoscopic lobectomy in patients with stage I NSCLC. **Material and Methods.** A total of 479 NSCLC patients with clinical stage I NSCLC were treated at the Department of Thoracic Surgery of Herten Research Cancer Center from 2010 to 2019. **Results.** Conversion to thoracotomy was required in 62 (12.9 %) of patients. Postoperative complications occurred in 19.9 % of patients in the thoracoscopic group and in 25.8 % of patients in the conversion group: the mortality rates were 0.4 % and 1.6 % respectively. The most common complication was prolonged air-leak (>5 days), which was diagnosed in 11.9 % and 8.0 % of patients respectively. In patients aged >70 years, the rate of complications was 35.8 % in the thoracoscopic group and 41.2 % in the conversion group. Thoracoscopic lobectomy had advantages over thoracotomy in terms of less postoperative pain syndrome and much less decrease in FEV1 during the first postoperative days and months. In patients with pT1-2aN0M0, stage I NSCLC, the overall and disease-free 5-year survival rates were respectively 92.2 % and 86.6 % after thoracoscopic lobectomy and 87.5 % and 81.2 % after conversion. **Conclusion.** Thoracoscopic lobectomy is relatively safe procedure for patients with stage I NSCLC. To perform this type of surgery safely, the surgeon should pass the learning curve. Long-term outcomes were similar between patients undergoing thoracoscopic lobectomy and patients undergoing thoracotomy.

Key words: lung cancer, thoracoscopic lobectomy, conversion.

Введение

Торакоскопическая лобэктомия вошла в клиническую практику у больных раком легкого в начале 90-х гг. прошлого века [1–3]. С тех пор в мире накоплен значительный опыт выполнения подобных операций, однако ряд вопросов относительно безопасности и эффективности торакоскопической лобэктомии остаются нерешенными [4, 5].

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты торакоскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), оперированных в одном лечебном учреждении.

Материал и методы

В исследование включено 479 больных периферическим НМРЛ I стадии (сT1-2aN0M0), оперированных в торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2019 г. Для стадирования использовали классификацию TNM 7-го пересмотра (2009). Всем больным предпринята попытка выполнения торакоскопической лобэктомии, переход к торакотомии осуществлен у 62 (12,9 %) больных. Торакоскопически операция завершена у 417 (87,1 %) больных. Таким образом, больных разделили на две группы: в 1-ю группу включили больных, которым операция завершена торакоскопически, 2-ю группу составили

больные, которым выполнена конверсия (табл. 1). Сравнимые группы были сопоставимы по большинству показателей. В группе торакоскопических операций 59 (14,1 %) пациентов были старше 70 лет, а в группе конверсий – 17 (27,4 %).

Перед операцией всем больным проводили общеклинические исследования, изучали функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ФВД, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ вен нижних конечностей), а также осуществляли поиск возможных отдаленных метастатических очагов. План обследования, наряду с КТ органов грудной клетки, видеобронхоскопией со смывами из бронхов и эндобиопсией лимфатических узлов, УЗИ органов брюшной полости и надключичных зон, МРТ головного мозга, радионуклидным исследованием скелета, нередко дополняли позитронно-эмиссионной томографией с 18-фтор-дезоксиглюкозой.

Операции выполняли 6 хирургов по единой многопортовой методике: в первый период (с 2010 по 2013 г.) использовали методику с мини-доступом, с 2014 по 2019 г. – методику полной эндоскопии, описанной в предыдущих публикациях [6].

Анализ полученных результатов проводили на основе методов описательной статистики. Количественные и качественные показатели обрабатывались с помощью Т-теста Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения достоверности разли-

Таблица 1/Table 1

Характеристика групп больных в зависимости от выполненного доступа
Patient characteristics according to surgical approach

Характеристика больных/ Patient characteristics	Торакоскопия/ Thoracoscopy (n=417)	Конверсия/ Conversion (n=62)	P
Женщины/Women	225 (54,0 %)	27 (43,5 %)	>0,05
Мужчины/Men	192 (46,0 %)	35 (56,5 %)	>0,05
Возраст (лет)/Age (years)	60,2 (23–83)	62,7 (35–80)	>0,05
Сопутствующая патология			
ХОБЛ/Chronic obstructive pulmonary disease	243 (58,3 %)	38 (61,3 %)	>0,05
Сердечно-сосудистая патология/Cardiovascular disease	245 (58,7 %)	41 (66,1 %)	>0,05
Хронический гастрит/Chronic gastritis	183 (43,8 %)	30 (48,4 %)	>0,05
Язвенная болезнь/Peptic ulcer	40 (9,6 %)	5 (8,0 %)	>0,05
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	16 (3,8 %)	2 (3,2 %)	>0,05
Индекс коморбидности Чарльсона (в баллах)/ Charlson Comorbidity Index (in points)			
<5	252 (60,5 %)	40 (64,5 %)	>0,05
>5	165 (39,5 %)	22 (35,5 %)	>0,05
ОФВ1, %			
80–100	174 (41,7 %)	24 (38,7 %)	>0,05
50–79	205 (49,2 %)	34 (54,8 %)	>0,05
<50	38 (9,1 %)	4 (6,5 %)	>0,05
Операция/Surgery			
Верхняя лобэктомия справа/Right upper lobectomy	124 (29,7 %)	25 (56,6 %)	<0,05
Средняя лобэктомия справа/Right middle lobectomy	37 (8,9 %)	3 (4,8 %)	<0,05
Нижняя лобэктомия справа/Right lower lobectomy	90 (21,6 %)	4 (6,4%)	<0,05
Верхняя лобэктомия слева/Left upper lobectomy	72 (17,3%)	13 (20,9%)	>0,05
Нижняя лобэктомия слева/Left lower lobectomy	94 (22,5%)	7 (11,3%)	<0,05
Гистотип опухоли/Histology			
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	348 (83,6 %)	51 (82,3 %)	>0,05
Плоскоклеточный рак/Squamous carcinoma	63 (15,1 %)	10 (16,1 %)	>0,05
Аденоплоскоклеточный рак/Adeno-squamous carcinoma	6 (1,4 %)	1 (1,6 %)	>0,05
cTNM (2009)			
cT1aN0M0	208 (49,8 %)	24 (38,7 %)	>0,05
cT1bN0M0	165 (39,6 %)	30 (48,4 %)	>0,05
cT2aM0M0	44 (10,6 %)	8 (12,9 %)	>0,05

Таблица 2/Table 2

Интра- и послеоперационные показатели в зависимости от вида конверсии
Intra- and postoperative parameters according to the type of conversion

Критерии/ Criteria	«Плановая» конверсия в торакаотомию/«Routine» conversion to thoracotomy (n=42)	«Экстренная» конверсия в торакаотомию/«Emergency» conversion to thoracotomy (n=20)	P
Интраоперационная кровопотеря (мл)/ Intraoperative blood loss (ml)	267	405	<0,05
Время операции (мин)/Surgery duration (min)	252	220	>0,05
Время нахождения в стационаре после операции (сут)/ Length of hospital stay after surgery (days)	12,6	10,6	>0,05
Сроки послеоперационного дренирования плевральной полости (сут)/Time of pleural cavity drainage in the postoperative period (days)	4,1	3,8	>0,05



Рис. 1. Динамика частоты конверсий по годам
Fig. 1. Dynamic of conversion rate

чий использовали Log rank test. Анализ выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Для обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0, программы Microsoft office Excel 2007.

Результаты

Так называемая «экстренная» конверсия в связи с повреждением бронха и кровотечением предпринята у 20 (32,3 %), а «плановая», обусловленная выраженным спаечным процессом, невозможностью выделения сегментарных сосудов из-за кальцинированных или метастатически измененных лимфатических узлов, – у 42 (67,7 %) больных. По мере накопления опыта частота конверсий снизилась с 34,5 % в 2010 г. до 1,7 % в 2019 г. (рис. 1)

Увеличение показателя частоты конверсии до 37 % в 2013 г. обусловлено переходом всех хирургов отделения на методику «полной эндоскопии», что потребовало прохождения так называемой кривой обучения. Причинами конверсии в торакотомный доступ явились: выраженный спаечный процесс – у 30 (48,8 %), кровотечение – у 18 (29,0 %), распространенность опухолевого процесса – у 12 (19,4 %) и повреждение бронха – у 2 (3,2 %) больных. Показатели в группе «экстренной» и «плановой» конверсии значительно отличались только по объему интраоперационной кровопотери (табл. 2).

Послеоперационные осложнения констатированы у 99 (20,7 %) больных (табл. 3). Одним из наиболее частых осложнений торакоскопической операции является длительная негерметичность

Таблица 3/Table 3

**Послеоперационные осложнения у больных после торакоскопической операции и конверсии
Postoperative complications in patients after thoracoscopic surgery and conversion**

Осложнения/ Complications	Торакоскопия/ Thoracoscopy (n=417)	Конверсия/ Conversion (n=62)	p
Хирургические/Surgical			
Несостоятельность культи бронха/ Bronchus stump failure	1 (0,3 %)	–	–
Разрыв буллы легкого/Lung bulla rupture	1 (0,3 %)	–	–
Длительная хилоррея/Prolonged chylorrhea	2 (0,6 %)	–	–
Спаечная тонкокишечная непроходимость/ Adhesive small bowel obstruction	2 (0,6 %)	–	–
Нагноение послеоперационной раны/ Suppuration of a postoperative wound	1 (0,3 %)	1 (1,6 %)	–
Нарушение мезентериального кровообращения/ Violation of mesenteric circulation	–	1 (1,6 %)	–
Длительная негерметичность паренхимы легкого/ Long-term leakage of the lung parenchyma	50 (11,9 %)	5 (8,0 %)	>0,05
Терапевтические/Therapeutic			
Пневмония/Pneumonia	12 (2,9 %)	2 (3,2%)	>0,05
Нарушение сердечного ритма/Heart rhythm disorder	8 (1,9%)	4 (6,4 %)	>0,05
ТЭЛА/Pulmonary embolism	1 (0,3 %)	1 (1,6 %)	–
Обострение ХОБЛ/Exacerbation of COPD	2 (0,6 %)	1 (1,6 %)	–
Венозный тромбоз конечностей/ Venous thrombosis of the extremities	2 (0,6 %)	1 (1,6 %)	–
Эндобронхиальное кровотечение (из культи бронха)/ Endobronchial bleeding (from the bronchial stump)	1 (0,3 %)	–	–
Итого/Total	83 (19,9 %)	16 (25,8 %)	>0,05

легочной ткани, к которой относят поступление воздуха по дренажам >5 сут. Благодаря совершенствованию техники операции (использование швшающих аппаратов, тоннельного способа разделения легочной паренхимы при невыраженной междолевой борозде) удалось снизить частоту продленного сброса воздуха с 23,5 % в 2010 г. до 6,3 % в 2019 г.

Частота осложнений у больных старшей возрастной группы (старше 70 лет) представлена в табл. 4. Статистически значимые различия достигнуты только по частоте развития пароксизма фибрилляции предсердий в сторону ее увеличения в группе конверсий, однако общая частота ослож-

нений у больных старше 70 лет была достоверно выше, чем в общей группе больных.

При анализе степени тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo не получено достоверных различий между группой больных с торакоскопически завершённой операцией и больными, которым выполнена конверсия (табл. 5).

Летальный исход после торакоскопической лобэктомии зафиксирован у 2 (0,4 %) больных (в обоих случаях причиной явилась тромбоэмболия легочной артерии), в группе конверсий летальность составила 1,6 % (умер 1 больной). При неосложненном течении послеоперационного периода

Таблица 4/Table 4

Частота осложнений у больных старше 70 лет по группам
The frequency of complications in patients aged over 70 years by groups

Осложнения/ Complications	Торакоскопия/ Thoracoscopy (n=59)	Конверсия/ Conversion (n=17)	p
Длительная негерметичность паренхимы легкого/ Long-term leakage of the lung parenchyma	15 (25,4 %)	4 (23,5 %)	>0,05
Пароксизм фибрилляции предсердий/ Paroxysm of atrial fibrillation	3 (5,0 %)	2 (11,8 %)	<0,05
Разрыв буллы/Lung bulla rupture	1 (2,5 %)	–	–
Хилоторакс/Chylothorax	1 (2,5 %)	–	–
Пневмония/Pneumonia	–	1 (7,1 %)	–
Острая спаечная кишечная непроходимость/ Acute adhesive intestinal obstruction	1 (2,5 %)	–	–
Итого/Total	21 (35,6 %)	7 (41,2 %)	>0,05

Таблица 5/Table 5

Степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo
The severity of postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification

Градация осложнений/ Complication grades	Торакоскопия/ Thoracoscopy (83/417)	Конверсия Conversion (16/62)	p
Малые осложнения (уровень I–II)/ Minor complications (level I–II)	62 (14,9 %)	9 (14,5 %)	>0,05
Серьезные осложнения/Serious complications			
Уровень IIIa/ Level IIIa	20 (4,8 %)	6 (9,6 %)	>0,05
Уровень IIIb/ Level IIIb	2 (0,4 %)	1 (1,6 %)	

Таблица 6/Table 6

Количество удаленных внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от доступа
Number of removed intrathoracic lymph nodes depending on surgical approach

Группы удаленных внутригрудных лимфатических узлов/ Groups of removed intrathoracic lymph nodes	Торакоскопия/ Thoracoscopy (n=417)	Конверсия/ Conversion (n=62)	p
Общее количество удаленных исследованных лимфоузлов/ The total number of removed lymph nodes	18,1 ± 7,4	18,7 ± 6,7	>0,05
Количество удаленных лимфоузлов N1 (группы 10, 11, 12, 13, 14)/ Number of lymph nodes removed N1 (lymph node groups 10, 11, 12, 13, 14)	9,2 ± 5,8	9,4 ± 6,7	>0,05
Количество удаленных лимфоузлов N2 (группы 2R, 3a, 4R, 7, 8, 9; 5, 6, 7, 8, 9)/ Number of removed lymph nodes N2 (groups of lymph nodes 2R, 3a, 4R, 7, 8, 9; 5, 6, 7, 8, 9)	8,9 ± 2,8	9,3 ± 3,1	>0,05

длительность пребывания в стационаре после операции составила $6,7 \pm 1,8$ сут, а при развитии осложнений – $12,6 \pm 3,2$ сут ($p=0,002$).

Анализ функциональных результатов торакоскопической лобэктомии показал значимо более высокие показатели ОФВ1 (%) через 1 и 6 мес после операции: $71,9 \pm 11,6$ против $66,7 \pm 9,7$ ($p=0,04$) в группе конверсий и $80,5 \pm 12,2$ против $70,2 \pm 4,7$ в группе конверсий ($p=0,002$). Через год после операции отмечено нивелирование разницы в показателях ОФВ1 в исследуемых группах: $87,3 \pm 6,8$ против $83,8 \pm 9,4$ ($p=0,09$).

Сравнение интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (в баллах) [7] после торакоскопической лобэктомии также показало меньшую его выраженность в 1-е, 3-и сут и через 3 мес после операции по сравнению с группой конверсии – $3,8$ ($2,6-5,1$) и $4,8$ ($3,0-6,6$) ($p=0,042$); $2,9$ ($1,3-4,2$) и $3,8$ ($2,4-5,2$) ($p=0,026$); $1,9$ ($1,1-2,7$) и $2,9$ ($1,6-4,2$) ($p=0,015$) с нивелированием разницы через 6 мес после операции ($1,7$ ($1,1-2,8$) и $2,1$ ($1,4-3,2$)) ($p=0,182$).

Количество удаленных внутригрудных лимфатических узлов в ходе торакоскопической операции и конверсии в торакотомию оказалось идентичным и полностью соответствует критериям адекватности медиастинальной лимфаденэктомии (табл. 6). При плановом морфологическом исследовании рестадирирование по индексу N произошло у 67 (14,1 %) больных: метастазы в лимфатических узлах N1 выявлены у 42 (8,8 %) и средостенных лимфатических узлах (N2) – у 25 (5,3 %) больных.

Отдаленные результаты прослежены у 389 (81,2 %) больных. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных НМРЛ I стадии (pT1a-bN0M0; pT2aN0M0) после торакоскопической лобэктомии составила 92,2 % и 86,6 %, у больных, перенесших конверсию, – 87,5 % и 81,2 % соответственно (рис. 2, 3). Общая 5-летняя выживаемость при аденокарциноме – 92,9 %, при плоскоклеточном раке легкого – 89,2 %.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость при pT1aN0M0 (опухоль до 2 см в диаметре) составила 94,3 %, при pT1bN0M0 (от 2 до 3 см) – 81,5 % и при pT2aN0M0 (от 3 до 5 см) – 82,1 % (рис. 4). Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии заболевания: при pT1a,b-2aN0M0 (I стадия) 86,6 % больных пережили 5 лет, при pT1-2aN1M0 – 53,8 %, при IIIA стадии (pT1-2aN2M0) – 27,2 % (рис. 5).

Обсуждение

В настоящее время торакоскопическая лобэктомия у больных НМРЛ I стадии является стандартом хирургического лечения [8, 9]. По нашим данным, 65,0 % всех анатомических резекций легкого в отделении торакальной хирургии выполняются торакоскопически. Однако многие

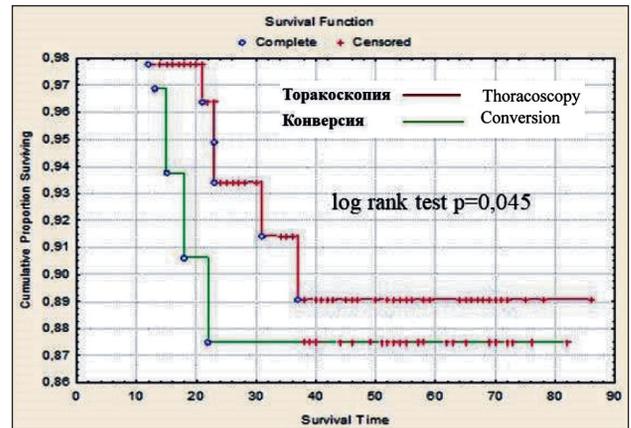


Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость у больных НМРЛ I стадии (pT1a-bN0M0; pT2aN0M0) после торакоскопической лобэктомии и конверсии
Fig. 2. Overall survival in stage I NSCLC patients (pT1a-bN0M0; pT2aN0M0) after thoracoscopic lobectomy and conversion

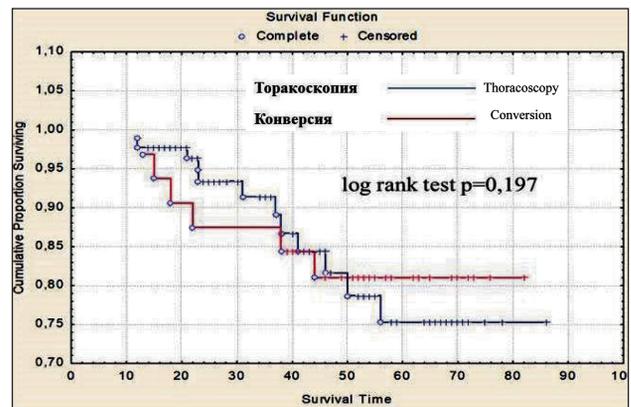


Рис. 3. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе у больных НМРЛ I стадии (pT1a-bN0M0; pT2aN0M0) после торакоскопической лобэктомии и конверсии
Fig. 3. Disease-free survival in stage I NSCLC patients (pT1a-bN0M0; pT2aN0M0) after thoracoscopic lobectomy and conversion

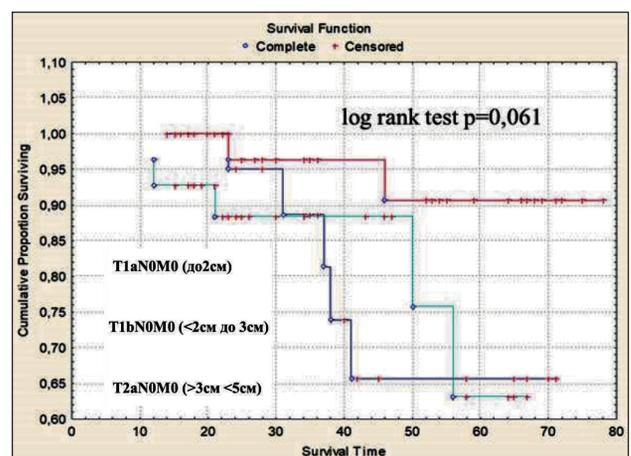


Рис. 4. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных I стадии НМРЛ после торакоскопической лобэктомии в зависимости от размеров первичной опухоли
Fig. 4. Disease-free survival in stage I NSCLC patients after thoracoscopic lobectomy and tumor size

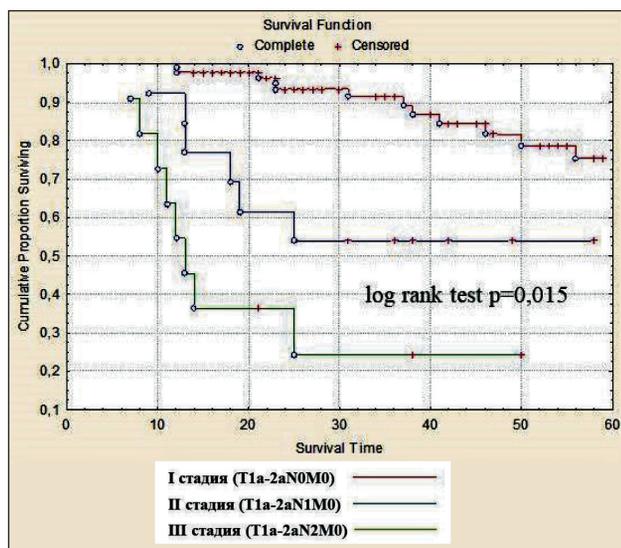


Рис. 5 Безрецидивная выживаемость у больных НМРЛ после торакоскопической лобэктомии в зависимости от стадии заболевания

Fig. 5. Disease-free survival in NSCLC patients and the stage

аспекты безопасности и эффективности торакоскопической лобэктомии остаются до конца не изученными. По данным литературы, частота конверсии при торакоскопической лобэктомии варьирует в широких пределах – от 1,6 до 23,0 % [4, 10, 11]. Этот показатель зависит от многих факторов: опыта хирурга, анатомических особенностей больного, стадии опухолевого процесса. По нашим данным, частота конверсии составила 12,9 % с закономерным снижением этого показателя по мере накопления опыта с 34,5 до 1,7 %. Наиболее частой причиной перехода к открытой операции являются интраоперационное кровотечение, спаечный процесс, кальцинированные или метастатически измененные лимфатические узлы [11, 12]. Это положение подтверждают и наши данные. Важным критерием освоения методики торакоскопической лобэктомии является прохождение так называемой кривой обучения, которая в среднем составляет 50 операций на одного хирурга, после чего частота интраоперационных осложнений и, как следствие, показатель конверсии снижаются [11–13]. Многие авторы считают, что конверсия, выполненная в плановом порядке, т.е. когда хирург сталкивается с непреодолимыми для себя трудностями в продолжение операции торакоскопически, не приводит к ухудшению непосредственных результатов, в отличие от «экстренной» конверсии, чаще выполняемой при неконтролируемом интраоперационном кровотечении [4, 11, 12, 14]. Не получено достоверных отличий в частоте послеоперационных осложнений у больных, перенесших «плановую» и «экстренную» конверсию, однако у больных старше 70 лет имелась тенденция к их увеличению. Это отразилось и на продолжительности пребывания больных в стационаре. Так, при не-

сложном течении послеоперационного периода средний послеоперационный койко-день составил $6,7 \pm 1,8$ сут, а при осложненном течении и конверсии – $12,6 \pm 3,2$ сут. Одной из серьезных проблем послеоперационного периода у больных, перенесших торакоскопическую лобэктомию, является длительная негерметичность легочной ткани (>5 сут). Частота этого осложнения составляет 1,5–13,6 % [4, 15, 16]. Предрасполагающими факторами развития данного осложнения являются использование энергетических установок для разделения легочной ткани, плохо выраженная междолевая борозда, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема и невозможность адекватного ушивания образовавшихся дефектов легочной ткани при торакоскопии [17]. В нашей выборке продленный сброс воздуха отмечен у 11,9 % больных. Использование прецизионной техники, «туннельного» метода при невыраженной междолевой борозде за последние три года нашей работы позволило снизить частоту данного осложнения до 6,3 %. Летальность после торакоскопической лобэктомии не превышает 2,0 % [4, 15, 18, 19]. В нашей серии наблюдений в послеоперационном периоде умерло 2 больных, летальность составила 0,4 %.

Неоспоримым преимуществом торакоскопической лобэктомии являются меньшей выраженности болевой синдром и, как следствие, менее значимое снижение показателей ОФВ1 в послеоперационном периоде [20, 21]. Проведенный нами анализ динамики показателей ОФВ1 и степени выраженности болевого синдрома показал достоверные преимущества торакоскопического доступа в первые сутки и месяцы после операции с нивелированием различий к концу первого года после вмешательства.

Критерием адекватности оперативного вмешательства у больных раком легкого являются качество медиастинальной лимфаденэктомии и 5-летняя выживаемость. Полученные нами результаты подтверждают возможность выполнения адекватной медиастинальной лимфаденэктомии и полностью соответствуют принятым критериям [22, 23]. Интересные данные получены при плановом морфологическом исследовании удаленных лимфатических узлов. Несмотря на тщательное предоперационное стадирование и отбор больных с клинической I стадией заболевания, метастазы во внутригрудных лимфатических узлах диагностированы у 14,1 % (метастазы в N2 коллекторе – у 5,3 %) больных, что еще раз подтверждает необходимость выполнения полноценной медиастинальной лимфаденэктомии у всех больных НМРЛ.

Полученные нами показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от размера, гистологической структуры опухоли и стадии заболевания соответствуют данным литературы и демонстрируют онкологическую целесообразность

торакоскопической лобэктомии у больных НМРЛ I стадии [24, 25].

Выводы

Торакоскопическая лобэктомия – относительно безопасный вариант операции у больных НМРЛ: общее количество осложнений при лобэктомии торакоскопическим методом сходно с лобэктомией в случае конверсии, наиболее частым из которых в обеих группах является длительная негерметичность легочной ткани. Объем лимфаденэктомии при торакоскопической операции адекватен, соответствует критериям ESTS как по общему количеству удаленных лимфатических узлов, так и лимфатических узлов средостения (N2). Освоение метода торакоскопической лобэктомии проходит так называемую кривую обучения, для сокраще-

ния которой необходима слаженная операционная бригада, имеющая достаточный опыт в «открытой» торакальной хирургии, а также в диагностической торакокопии. Продолжение торакоскопической операции при высоком риске развития интраоперационных осложнений нецелесообразно. В этом случае предпочтительна плановая конверсия в торакотомный доступ. Торакоскопическая лобэктомия способствует быстрой реабилитации больных в виде более быстрого восстановления показателей функции внешнего дыхания и меньшей степени выраженности болевого синдрома. Торакоскопическая лобэктомия является адекватной операцией у больных НМРЛ I стадии, о чем свидетельствуют показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости, соответствующие таковым после открытой хирургии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Landreneau R.J., Mack M.J., Hazelrigg S.R., Dowling R.D., Acuff T.E., Magee M.J., Ferson P.F. Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and intercostal approach strategies. *Ann Thorac Surg.* 1992 Oct; 54(4): 800–7. doi: 10.1016/0003-4975(92)91040-g.
2. McKenna R.J.Jr. Thoracoscopic lobectomy with mediastinal sampling in 80-year-old patients. *Chest.* 1994; 106(6): 1902–4. doi: 10.1378/chest.106.6.1902.
3. Сигал Е.И. Первый опыт торакоскопических операций. Казанский медицинский журнал. 1994; 75(6): 74–81. [Sigal E.I. The first experience of thoracoscopic surgery. *Kazan Medical Journal.* 1994; 75(6): 74–81. (in Russian)].
4. Decaluwe H., Petersen R.H., Hansen H., Piwkowski C., Augustin F., Brunelli A., Schmid T., Papagiannopoulos K., Moons J., Gossot D.; ESTS Minimally Invasive Thoracic Surgery Interest Group (MITIG). Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(4): 588–98. doi: 10.1093/ejcts/ezv287.
5. Blasberg J.D., Seder C.W., Levenson G., Shan Y., Maloney J.D., Macke R.A. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: Current Practice Patterns and Predictors of Adoption. *Ann Thorac Surg.* 2016 Dec; 102(6): 1854–1862. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.030.
6. Багров В.А., Рябов А.Б., Пикин О.В., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Амিরалиев А.М., Рудаков Р.В., Бармин В.В. Причины и последствия конверсий при торакоскопических анатомических резекциях легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017; 6(3): 11–16. [Bagrov V.A., Ryabov A.B., Pikin O.V., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Amiraliev A.M., Rudakov R.V., Barmin V.B. Causes and consequences of conversions in thoracoscopic anatomical lung resections. *Oncology. P.A. Herzen Journal.* 2017; 6(3): 11–16. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20176311-16.
7. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov; 63 Suppl 11: S24052. doi: 10.1002/acr.20543.
8. Boffa D.J., Kosinski A.S., Furnary A.P., Kim S., Onaitis M.W., Tong B.C., Cowper P.A., Hoag J.R., Jacobs J.P., Wright C.D., Putnam J.B.Jr., Fernandez F.G. Minimally Invasive Lung Cancer Surgery Performed by Thoracic Surgeons as Effective as Thoracotomy. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 10; 36(23): 2378–2385. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8977.
9. Cao C., Zhu Z.H., Yan T.D., Wang Q., Jiang G., Liu L., Liu D., Wang Z., Shao W., Black D., Zhao Q., He J. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Nov; 44(5): 849–54. doi: 10.1093/ejcts/ezt406.
10. Onaitis M.W., Petersen R.P., Balderson S.S., Toloza E., Burfeind W.R., Harpole D.H. Jr., D'Amico T.A. Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients. *Ann Surg.* 2006; 244(3): 420.
11. Samson P., Guitron J., Reed M.F., Hanseman D.J., Starnes S.L. Predictors of conversion to thoracotomy for video-assisted thoracoscopic lobectomy: a retrospective analysis and the influence of computed tomography-based calcification assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jun; 145(6): 1512–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.028.
12. Пищик В.Г., Зинченко Е.И., Коваленко А.И. Анализ причин конверсий при видеоторакоскопических анатомических резекциях легких и их влияния на ближайшие результаты. *Клиническая больница.* 2016; 18(4): 6–13. [Pisshik V.G., Zinchenko E.I., Maslak O.S., Kovalenko A.I., Obornev A.D., Shirinbekov N.R. The causes and consequences of conversion during video-assisted thoracoscopic anatomic pulmonary resections. *The Hospital.* 2016; 18(4): 6–13. (in Russian)].
13. Divisi D., Barone M., Zaccagna G., De Palma A., Gabriele F., Crisci R. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy learning curve: what program should be offered in a residency course? *J Vis Surg.* 2017 Oct 18; 3: 143. doi: 10.21037/jovs.2017.08.04.
14. Fourdrain A., De Dominicis F., Iquille J., Lafitte S., Merlusca G., Witte-Pfister A., Meynier J., Bagan P., Berna P. Intraoperative conversion during video-assisted thoracoscopic does not constitute a treatment failure†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Apr 1; 55(4): 660–665. doi: 10.1093/ejcts/ezy343.
15. Пищик В.Г., Зинченко Е.И., Обornev А.Д., Коваленко А.И. Видеоторакоскопические анатомические резекции легких: опыт 246 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; (1): 10–15 [Pisshik V.G., Zinchenko E.I., Obornev A.D., Kovalenko A.I. Video-assisted thoracoscopic anatomic lung resection: experience of 246 operations. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016; (1): 10–15. (in Russian)]. doi: hirurgia20161210-15.
16. Whitson B.A., Groth S.S., Duval S.J., Swanson S.J., Maddaus M.A. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(6): 2008–16. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.009.
17. Decaluwe H., Sokolow Y., Deryck F., Stanzi A., Depypere L., Moons J., Van Raemdonck D., De Leyn P. Thoracoscopic tunnel technique for anatomical lung resections: a ‘fissure first, hilum last’ approach with staplers in the fissureless patient. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Jul; 21(1): 27. doi: 10.1093/icvts/ivv048.
18. Laursen L.O., Petersen R.H., Hansen H.J., Jensen T.K., Ravn J., Konge L. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer is associated with a lower 30-day morbidity compared with lobectomy by thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar; 49(3): 870–5. doi: 10.1093/ejcts/ezv205.
19. Багров В.А., Рябов А.Б., Пикин О.В., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М., Рудаков Р.В., Бармин В.В. Осложнения после торакоскопической лобэктомии у больных со злокачественными опухолями легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2018; 7(4): 26–33. [Bagrov V.A., Ryabov A.B., Pikin O.V., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Amiraliev A.M., Rudakov R.V., Barmin V.V. Complications after thoracoscopic lobectomy in patients with malignant lung tumors. *Oncology. P.A. Gertsen Journal.* 2018; 7(4): 26–33. (in Russian)].
20. Nakata M., Saeki H., Yokoyama N., Kurita A., Takiyama W., Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2000 Sep; 70(3): 938–41. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01513-7.
21. Nagahiro I., Andou A., Aoe M., Sano Y., Date H., Shimizu N. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001 Aug; 72(2): 362–5. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02804-1.
22. Lardinis D., De Leyn P., Van Schil P., Porta R.R., Waller D., Paslick B., Zielinski M., Lerut T., Weder W. ESTS guidelines for intraoperative

lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Nov; 30(5): 787–92. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.08.008.

23. Lee P.C., Kamel M., Nasar A., Ghaly G., Port J.L., Paul S., Stiles B.M., Andrews W.G., Altorki N.K. Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer by Video-Assisted Thoracic Surgery: Effects of Cumulative Institutional Experience on Adequacy of Lymphadenectomy. Ann Thorac Surg. 2016 Mar; 101(3): 1116–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.073.

24. Berry M.F., D'Amico T.A., Onaitis M.W., Kelsey C.R. Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise on-

colic efficacy. Ann Thorac Surg. 2014; 98(1): 197–202. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.03.018.

25. Mei J., Guo C., Xia L., Liao H., Pu Q., Ma L., Liu C., Zhu Y., Lin F., Yang Z., Zhao K., Che G., Liu L. Long-term survival outcomes of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I-II non-small cell lung cancer are more favorable than thoracotomy: a propensity score-matched analysis from a high-volume center in China. Transl Lung Cancer Res. 2019 Apr; 8(2): 155166. doi: 10.21037/tlcr.2018.12.04.

Поступила/Received 18.05.2020
Принята в печать/Accepted 02.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ по хирургии, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9810-5315. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, руководитель отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Багров Владимир Алексеевич, кандидат медицинских наук, врач отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0461-1146.

Колбанов Константин Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6916-1830. ORCID: 0000-0003-0536-7613.

Глушко Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6540-2366. ORCID: 0000-0002-1420-4579.

Вурсол Дмитрий Анатольевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6983-2598. ORCID: 0000-0002-3091-014X.

Амиралиев Али Магомедович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6983-2598. ORCID: 0000-0002-1616-198X.

Бармин Виталий Валерьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2010-5336. ORCID: 0000-0002-5629-340X.

Александров Олег Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7170-8030. ORCID: 0000-0002-4131-9179.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рябов Андрей Борисович: Разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пикин Олег Валентинович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Багров Владимир Алексеевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Колбанов Константин Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Глушко Владимир Алексеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вурсол Дмитрий Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Амиралиев Али Магомедович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бармин Виталий Валерьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Александров Олег Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Head of Thoracic and Abdominal Surgery Department, Deputy Director, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Vladimir A. Bagrov, MD, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0461-114

Konstantin I. Kolbanov, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0536-7613.

Vladimir A. Glushko, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1420-4579.

Dmitry A. Vursol, MD, PhD, Researcher, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3091-014X.

Ali M. Amiraliev, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1616-198X.

Vitaliy V. Barmin, MD, PhD, Researcher, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5629-340X.

Oleg A. Aleksandrov, MD, Junior Researcher, Thoracic Surgery Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4131-9179.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey B. Ryabov: study design and conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Oleg V. Pikin: study design and conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir A. Bagrov: study design and conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Konstantin I. Kolbanov: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir A. Glushko: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Dmitry A. Vursol: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ali M. Amiraliev: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vitaliy V. Barmin: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Oleg A. Aleksandrov: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Валиахметова Э.Ф., Мазеркина Н.А., Папуша Л.И., Быданов О.И., Тарасова Е.М., Медведева О.А., Серова Н.К., Лазарева Л.А., Шишкина Л.В., Трунин Ю.Ю., Новичкова Г.А., Горелышев С.К., Карачунский А.И. Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 34–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-34-45

For citation: Valiakmetova E.F., Maserkina N.A., Papusha L.I., Bydanov O.I., Tarasova E.M., Medvedeva O.A., Serova N.K., Lazareva L.A., Shishkina L.V., Trunin Yu.Yu., Novichkova G.A., Gorelyshev S.K., Karachunsky A.I. Pediatric optic pathway glioma: diencephalic syndrome. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 34–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-34-45

ГЛИОМЫ ЗРИТЕЛЬНОГО ПУТИ У ДЕТЕЙ: ДИЭНЦЕФАЛЬНАЯ КАХЕКСИЯ

Э.Ф. Валиахметова^{1,2}, Н.А. Мазеркина¹, Л.И. Папуша², О.И. Быданов²,
Е.М. Тарасова³, О.А. Медведева¹, Н.К. Серова¹, Л.А. Лазарева¹,
Л.В. Шишкина¹, Ю.Ю. Трунин¹, Г.А. Новичкова^{2,4}, С.К. Горелышев^{1,4},
А.И. Карачунский^{2,4}

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, 16. E-mail: andgeval@gmail.com¹

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1²

Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 119571, г. Москва, Ленинский пр., 117³

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1⁴

Аннотация

Диэнцефальная кахексия (ДК) – нарушение обмена веществ, характеризующееся снижением массы тела при нормальном самочувствии и нормальном потреблении калорий. Наиболее часто данное состояние встречается при глиомах зрительного пути (ГЗП) и является фактором неблагоприятного прогноза. **Цель исследования** – проанализировать особенности течения глиом зрительного пути у пациентов с ДК и без неё. **Материал и методы.** В исследование вошли 264 пациента в возрасте от 0 до 18 лет с первичным диагнозом «глиома зрительного пути», зарегистрированные в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 01.01.2003 по 31.12.2015. Больные были разделены на две группы: без ДК (204 ребенка) и с наличием ДК (60 детей). **Результаты.** Нейрофиброматоз I типа (НФИ) достоверно чаще встречался у детей без ДК, а детей с пиломиксоидным гистологическим вариантом было достоверно больше в группе с ДК. Пятилетняя ОВ и БСВ оказались достоверно ниже в группе детей с ДК – $82 \pm 5\%$ и $96 \pm 1\%$ и $37 \pm 7\%$ и $62 \pm 3\%$ соответственно. Выяснилось, что у девочек, пациентов без НФИ, пациентов без гистологической верификации и с пилоидными астроцитомами в группе с ДК достоверно ниже как ОВ, так и БСВ. Также оказалось, что у детей до 1 года в группе с ДК достоверно ниже ОВ, а у старших детей (более 12 мес) в группе с ДК достоверно ниже БСВ. Количество пациентов без событий оказалось достоверно выше в группе без ДК ($p=0,001$). Количество летальных исходов в послеоперационном периоде оказалось достоверно выше у детей с ДК ($p<0,001$). Несахарный диабет и гипонатриемия достоверно чаще встречались у пациентов с диэнцефальной кахексией, а улучшение зрения после лечения достоверно чаще зафиксировано у пациентов без ДК. **Выводы.** ГЗП у пациентов с ДК имеют более агрессивное клиническое течение, что требует более внимательного лечения и последующего наблюдения.

Ключевые слова: глиомы зрительного пути, глиомы низкой степени злокачественности, дети, диэнцефальная кахексия.

PEDIATRIC OPTIC PATHWAY GLIOMA: DIENCEPHALIC SYNDROME

E.F. Valiakhmetova^{1,2}, N.A. Maserkina¹, L.I. Papusha², O.I. Bydanov²,
E.M. Tarasova³, O.A. Medvedeva¹, N.K. Serova¹, L.A. Lazareva¹, L.V. Shishkina¹,
Yu.Yu. Trunin¹, G.A. Novichkova^{2,4}, S.K. Gorelyshev^{1,4}, A.I. Karachunsky^{2,4}

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery,
Ministry of Healthcare of Russian Federation, Russia, Moscow¹

16, 4th Tverskoy-Yamskaya lane, 125047, Moscow, Russia. E-mail: andgeval@gmail.com¹

D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology,
Ministry of Healthcare of Russian Federation, Russia, Moscow²

1, Samory Machela Street, 117997, Moscow, Russia²

Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Russia, Moscow³

117, Leninsky pr., 119571, Moscow, Russia³

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow⁴

1, Ostrovityanova Street, 117997, Moscow, Russia⁴

Abstract

Diencephalic cachexia (DC) is a metabolic disorder characterized by a decrease in body weight. DC usually occurs in the presence of glioma brain tumors extended into the optic pathway. These tumors are very aggressive and have poor prognosis. **Objective:** to analyze the clinical course of optic pathway gliomas (OPGs) in patients with and without DC. **Material and Methods.** The study included 264 patients aged 0 to 18 years with an initial diagnosis of OPGs registered in the N.N. Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery from 01/01/2003 to 12/31/2015. Patients were divided into two groups: without DC (204 people) and with DC (60 children). **Results:** neurofibromatosis type I (NFI) was much more common in children without DC, and pilomyxoid histology was much more prevalent in children with DC. Five-year overall survival (OS) and event-free survival EFS were significantly lower in children with DC than in children without DC ($82 \pm 5\%$ and $96 \pm 1\%$, respectively versus $37 \pm 7\%$ and $62 \pm 3\%$, respectively). It was found that in the DC group, the OS and EFS rates were significantly lower in girls, in children without NFI, in children without histological verification and in children with pilocytic astrocytomas. It was also found that in the DC group, OS rates were significantly lower in children under 1 year, and EFS rates were significantly lower in children aged more than 12 months. The number of patients without events were significantly higher in the group without DC ($p=0.001$). The number of deaths in the postoperative period was significantly higher in children with DC ($p<0.001$). Diabetes insipidus and hyponatremia were significantly more common in patients with diencephalic cachexia, and vision improvement after treatment was significantly more likely to occur in patients without DC. **Conclusion.** OPGs in patients with DC have a more aggressive clinical course, which requires more careful treatment and observation.

Key words: optic pathway gliomas, low grade gliomas, children, diencephalic syndrome.

Введение

Глиомы зрительного пути (ГЗП) – это доброкачественные глиальные опухоли, наиболее частым гистологическим вариантом которых является пилоидная астроцитомы (ПА) [1]. ГЗП возникают в 1 случае на 100 000 новорожденных в год и составляют 0,6–1,0 % от всех интракраниальных опухолей среди всех больных и 3–5 % среди детей. В возрасте до 2 лет их частота среди интракраниальных опухолей возрастает до 20 % [2]. В 75 % случаев эти опухоли диагностируются в течение первого десятилетия жизни, примерно в 60 % случаев диагноз выставляется в возрасте до 5 лет [1].

Глиомы зрительного пути проявляются 3 группами симптомов: зрительными нарушениями (снижение остроты зрения, дефекты полей зрения,

атрофия зрительных нервов, нистагм, отек диска зрительного нерва), неврологическими нарушениями (гемипарез, псевдобульбарные нарушения, микроцефалия, симптомы внутричерепной гипертензии) и эндокринными нарушениями, такими как задержка роста, дефицит гормонов гипофиза, несахарный диабет (НД), преждевременное половое развитие (ППР), ожирение, диэнцефальная кахексия (ДК). Снижение веса у детей с опухолями мозга может быть обусловлено разными причинами, наиболее часто рвотой на фоне внутричерепной гипертензии, реже интоксикацией при злокачественных опухолях или надпочечниковой недостаточностью при опухолях гипофиза/диэнцефальной области. Особое место занимает ДК. В отличие от снижения веса при гипертензионной симптоматике

и интоксикации при злокачественных опухолях, ДК характеризуется нормальным самочувствием и нормальным потреблением калорий.

Наиболее часто ДК встречается у детей при глиомах зрительного пути [3–5]. Реже данный синдром описан при других опухолях головного мозга, расположенных в области III желудочка: краниофарингиомах, эпендимомах, злокачественных глиомах и герминативно-клеточных опухолях [6, 7], редко описания ДК у взрослых пациентов [8].

ДК остается клинической загадкой, ее точная этиология и патогенез неизвестны. В то время как дисбаланс в гормональной регуляции обмена веществ может быть опосредован опухолью [3, 9], до сих пор неясно, что является причиной кахексии – анорексия или гиперметаболическое состояние [10]. Высказывалось предположение о том, что ДК развивается при поражении гипоталамической области [11], однако другие авторы после стабилизации основного заболевания и исчезновения симптомов ДК при полихимиотерапии (ПХТ) предположили, что в основе ДК лежит не только поражение гипоталамической области опухолью. Учитывая, что ДК в основном встречается у детей меньше года, она может быть связана также с какой-то незрелостью гипоталамуса, что делает его более восприимчивым к сжимающему эффекту растущей опухоли. Более редкая встречаемость ДК у детей старшего возраста может быть объяснена тем, что гипоталамус становится все более зрелым и «нечувствительным» к сжимающему эффекту смежной опухоли. Более простое объяснение исчезновения ДК без исчезновения и даже уменьшения опухоли может быть связано с тем, что существуют минимальные вариации объема опухоли, не обнаруживаемые на стандартных изображениях МРТ [5, 12]. По данным ряда исследований [5, 13], диэнцефальная кахексия может быть фактором, ухудшающим прогноз заболевания.

Мы провели ретроспективное исследование, оценивающее различные клинические параметры у детей с ГЗП, влияющие на течение заболевания, в том числе ДК.

Цель исследования – проанализировать особенности течения глиом зрительного пути у пациентов с ДК и без неё.

Материал и методы

Критериями включения в анализ являются: первичный диагноз глиома зрительного пути; подтверждение диагноза методом МРТ с контрастом в референсной радиологической лаборатории либо гистологическое подтверждение доброкачественной глиомы; полная информация о наличии/отсутствии ДК; лечение в период с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2015 г.; возраст от 0 до 18 лет; информированное согласие пациента и/или родителей/опекунов на проведение данного исследования. База данных была заморожена 31 декабря 2016 г.

Гистологические диагнозы были сформулированы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей ЦНС (2007) [14]:

- пилоидная астроцитомы (ПА) (grade I); пиломиксоидная астроцитомы (ПМА) (grade II); плеоморфная ксантоастроцитомы (grade II); диффузная астроцитомы (grade II); олигодендроглиомы (grade II);
- олигоастроцитомы (grade II); ганглиоглиомы (grade I); гангиоастроцитомы (grade I);
- десмопластическая инфантильная астроцитомы/ганглиоглиомы (grade I).

Эндокринологическое обследование заключалось в осмотре эндокринолога и исследовании гормонов крови на момент постановки диагноза и далее 1 раз в 6 мес. При гормональном исследовании оценивался базальный уровень гормонов (пролактин, свободный Т3, Т4, ТТГ, ИФР-1 кортизол, ЛГ, ФСГ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон, СТГ). По показаниям для оценки функции надпочечников и гормона роста проводилась проба с инсулином (глюкагоном), при подозрении на ППП проба с аналогом гонадолиберина. Костный возраст оценивался по данным рентгенографии кистей рук. Для оценки ростового процесса использовались стандартные ростовые показатели: SDS роста по хронологическому возрасту. Масса тела измерялась в килограммах, для оценки весового показателя использовался индекс массы тела (ИМТ), а также SDS ИМТ по хронологическому возрасту. Половое развитие детей оценивалось по шкале Tanner.

Снижение SDS массы тела ниже 2, а также отсутствие прибавки массы тела у грудного ребенка при отсутствии других причин расценивались как диэнцефальная кахексия (ДК).

Офтальмологический осмотр определялся возрастом и общим состоянием пациента. Исследовали остроту зрения, поле зрения (статическая автоматическая периметрия, мануальная кинетическая периметрия, ориентировочное исследование), глазодвигательную и зрачковосуживающую функции, проводили экзофтальмометрию. Состояние глазного дна оценивали с помощью обратной и прямой офтальмоскопии. Офтальмологическое исследование проводили до операции, в 1-е и 6-е сут (при необходимости чаще) послеоперационного периода. При проведении цитостатической терапии осмотр осуществляли в процессе лечения 1 раз в 3–6 мес, при проведении лучевой терапии – до и после окончания лечения и далее каждые 6 мес. За улучшение принимали повышение остроты зрения в 2 раза, но не менее чем на 2 строчки хотя бы одного глаза и/или расширение границ поля зрения. При оценке динамики зрительных функций в отдаленном периоде наблюдения принимали во внимание, что повышение остроты зрения может быть связано с взрослением ребенка.

Химиотерапия состояла из 10-недельной индукционной фазы с внутривенным струйным введением винкристина (1,5 мг/м², максимум 2 мг), 1 раз в нед, с 1-й по 10-ю нед; карбоплатина (550 мг/м²) в виде внутривенных инфузий в течение 1 ч в 1, 4, 7 и 10-ю нед. Во время консолидации (13–53 нед) оба препарата вводились одновременно в вышеуказанной дозировке каждые 4 нед. Детям младше 6 мес и детям с весом <10 кг расчёт всех химиопрепаратов проводился не на площадь поверхности тела, а на массу: карбоплатин – 18,3 мг/кг/день; винкристин – 0,05 мг/кг/день. Редукция доз цитостатиков была рекомендована в случаях гематологической или органной токсичности. Степень гематологической токсичности определялась, согласно критериям ВОЗ, по шкале токсичности Common Toxicity Criteria (CTC) [15].

Локальная лучевая терапия проводилась с клиническим объемом мишени (англ. CTV, clinical target volume), который составил +1,0 см от основного объема опухоли (англ. GTV, gross tumor volume), определявшегося по МРТ в режимах T2 и T1 с контрастным усилением, планируемый объем мишени (англ. PTV, planning target volume) составил +0,5 см к CTV. Разовая очаговая доза составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза – 54 Гр.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R-statistics версии 3.4.2 в соответствии с рекомендациями. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна–Уитни (U-test). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста χ^2 . Анализ общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) проводился с использованием метода Каплана–Майера. ОВ была рассчитана от даты постановки диагноза до смерти пациента, независимо от ее причин. БСВ была рассчитана от даты постановки диагноза до даты события. Событием после постановки диагноза считались: продолженный рост остаточной опухоли, рецидив после достижения полного ответа, появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов, смерть независимо от её причин. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в двух группах выполняли с использованием Log-Rank теста. Пороговым уровнем статистической достоверности считали $p=0,05$.

Результаты исследования

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2015 г. обследование и лечение по поводу глиом низкой степени

злокачественности зрительного пути прошли 296 пациентов, в соответствии с вышеописанными критериями включения в анализ вошли 264 пациента, 32 – не соответствовали критериям включения из-за отсутствия данных о наличии диэнцефальной кахексии на момент постановки диагноза. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=204) – дети без ДК, 2-я группа – дети (n=60) с ДК.

Медиана возраста на момент постановки диагноза в 1-й группе составила 65 мес, во 2-й – 16 мес. Различий по полу между группами не обнаружено (табл. 1). Однако НФ1 достоверно чаще встречался у детей без ДК – 19 % и 5 % ($p=0,009$), а детей с пиломиксоидной астроцитомой было значимо больше во 2-й группе – 14,2 % и 30 % соответственно ($p=0,005$). У 14 пациентов на момент постановки диагноза было метастатическое распространение, из них у 9 была ДК. Однако выполнение МРТ спинного мозга не входит в рутинное исследование данных пациентов, и, возможно, не все случаи с метастатическим поражением были диагностированы.

Пятилетняя ОВ и БСВ для всех пациентов составили 93 ± 2 % и 57 ± 3 % соответственно. В группе с ДК как 5-летняя, так и 16-летняя ОВ оказались значимо ниже – 82 ± 5 % и 79 ± 6 % ($p=0,001$), чем в группе без ДК – 96 ± 1 % и 93 ± 2 % соответственно. Также в группе с ДК значимо ниже оказались 5-летняя и 16-летняя БСВ – 37 ± 7 % и 29 ± 8 % ($p=0,003$), чем в группе без ДК – 62 ± 3 % и 55 ± 4 % соответственно (рис. 1).

При анализе выживаемости в зависимости от пола у девочек в группе с ДК оказались достоверно ниже как ОВ, так и БСВ ($p=0,011$, $p=0,003$ соответственно), чем в группе без ДК. Также выяснилось, что в группе с ДК ОВ достоверно ниже у детей младшей возрастной группы (менее 12 мес) – 94 ± 6 % и 71 ± 11 % соответственно ($p=0,0156$), чем в группе без ДК. Всего 6 погибшим пациентам было менее 1 года на момент постановки диагноза, из них у 5 была ДК. Двое с ДК погибли от прогрессирования заболевания, трое погибли от тяжелых электролитных нарушений, сопровождавшихся гипертермией у 1 пациента. Пациент без ДК погиб от ротавирусной инфекции на фоне нейтропении IV степени на последней неделе ПХТ.

Среди пациентов старше года на момент манифестации заболевания БСВ достоверно ниже у пациентов с ДК, чем у пациентов с нормальным весом, – 46 ± 9 % и 63 ± 4 % ($p=0,034$). У пациентов без НФ1 в группе с ДК как ОВ – 95 ± 2 % и 81 ± 5 % ($p=0,012$), так и БСВ – 60 ± 4 % и 37 ± 7 % ($p=0,0031$) были достоверно ниже, чем в группе без ДК. У пациентов с НФ1 достоверных различий между пациентами без ДК и с ДК не было. При анализе выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли выяснилось, что и ОВ и БСВ у пациентов без верификации опухоли и у пациентов с ПА достоверно ниже в группе с ДК,

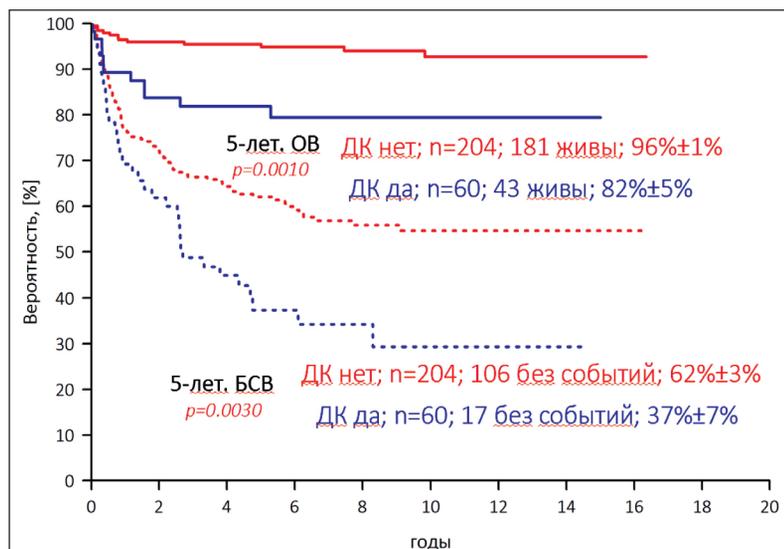


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с ГЗП в зависимости от наличия дизэнцефальной кахексии
 Fig. 1. Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) of patients with OPG depending on the presence of diencephalic cachexia

Таблица 1/ Table 1

Клинические характеристики и выживаемость пациентов с ГЗП в 1-й и 2-й группах
Clinical characteristics and survival of patients with OPGs in groups 1 and 2

Показатели выживаемости/ Survival of patients		Пациенты без ДК/ Patients without DC	Пациенты с ДК/ Patients with DC	p
В целом по группе/ Group as a whole	ОВ	96 ± 1 %	82 ± 5 %	0,0010
	БСВ	62 ± 3 %	37 ± 7 %	0,0030
Возраст/Age				
До 12 мес/ Under 12 months	ОВ	94 ± 6 %	71 ± 11 %	0,0156
	БСВ	52 ± 13 %	18 ± 9 %	0,0687
Старше 12 мес/ Over 12 months	ОВ	96 ± 2 %	87 ± 5 %	0,1530
	БСВ	63 ± 4 %	46 ± 9 %	0,034
Нейрофиброматоз I типа/ Neurofibromatosis type I				
НФИ есть/ NFI/yes	ОВ	97 ± 3 %	100 %	0,6070
	БСВ	69 ± 8 %	67 ± 27 %*	0,7820
НФИ нет/ NFI/no	ОВ	95 ± 2 %	81 ± 5 %	0,0120
	БСВ	60 ± 4 %	37 ± 7 %	0,0031
Пол/Sex				
Мужской/Male	ОВ	95 ± 2 %	83 ± 7 %	0,882
	БСВ	58 ± 5 %	41 ± 9 %	0,839
Женский/Female	ОВ	96 ± 2 %	81 ± 8 %	0,011
	БСВ	66 ± 5	33 ± 10 %	0,0030
Гистология/Histology				
Б/в/ W/v	ОВ	89 ± 2 %	50 ± 25 %	0,0088
	БСВ	52 ± 9 %	25 ± 22 %	<0,0001
ПА/PA	ОВ	98 ± 1 %	82 ± 7 %	0,0565
	БСВ	65 ± 4 %	48 ± 8 %	0,0004
ПМА/PMA	ОВ	79 ± 8 %	89 ± 7 %	0,2590
	БСВ	49 ± 10 %	12 ± 11 %	0,3890

Примечание: БСВ – бессобытийная выживаемость, ОВ – общая выживаемость, Б/в – без верификации; * – 1-летняя бессобытийная выживаемость.

Note: EFS – event-free survival, OS – overall survival, W/v – without verification, PA – pilocytic astrocytoma, PMA – pilomyxoid astrocytoma; * – 1-year event-free survival.

в то время как выживаемость у пациентов с ПМА статистически не отличалась (табл. 1).

Результаты лечения представлены в табл. 2, 3. Продолженный рост был зарегистрирован у 107 (40,5 %) пациентов, причем никаких различий между двумя группами не обнаружено. В то же

время выяснилось, что смерть в послеоперационном периоде встречалась чаще у пациентов с ДК (p<0,001). На момент завершения исследования 123 (46,6 %) ребенка были живы без событий. Количество пациентов без каких-либо событий оказалось достоверно выше в группе больных без

Таблица 2/Table 2

Результаты 1-й линии лечения
Results of first line treatment

Методы лечения/ Methods of treatment	Все пациенты/ All patients			Пациенты без ДК (группа 1)/ Patients without DC (group 1)			Пациенты с ДК (группа 2)/ Patients with DC (group 2)			pБСВ/ pEFS	pОВ/ pOS
	n	БСВ/EFS	ОВ/OS	n	БСВ/EFS	ОВ/OS	n	БСВ/ EFS	ОВ/OS		
Удал-ДН/ TR-FU	130 (48,8 %)	56 ± 4 %	90 ± 3 %	105 (51 %)	59 ± 5 %	94 ± 2 %	25 (41,7 %)	43 ± 6 %	74 ± 9 %	0,939	0,0109
Удал-ХТ/ TR-CT	51 (19,2 %)	50 ± 7 %	92 ± 7 %	25 (12,3 %)	64 ± 10 %	92 ± 5 %	26 (43,3 %)	35 ± 11 %	92 ± 6 %	0,0695	0,7230
Удал-ЛТ/ TR-RT	17 (6,8 %)	94 ± 6	100 %	17 (8,3 %)	94 ± 6%	100%	1 (1,7 %)	100%	100 %	0,6910	–
Удал-ХТ- ЛТ/ TR-CT-RT	2 (0,8 %)	50 ± 35%	100%	–	–	–	2 (3,3 %)	50 ± 35%	100 %	–	–
ДН/FU	23 (8,7 %)	35 ± 10%	100%	22 (10,8 %)	36 ± 10%	100%	1 (1,7 %)	100%	100 %	–	–
ХТ/CT	30 (11,4 %)	70 ± 9%	100%	27 (13,2 %)	57 ± 12%	100%	3 (5 %)	50 ± 35%	100 %	0,3230	–
ЛТ/RT	7 (2,7 %)	57 ± 19%	86 ± 13%	7 (3,4 %)	57 ± 19%	86 ± 13%	–	–	–	–	–
ХТ-ЛТ/ CT-RT	2 (0,8 %)	100%	100%	2 (1 %)	100%	100%	–	–	–	–	–
Погибли без лече- ния/ Died without treatment	2 (0,8 %)	–	–	–	–	–	2 (3,3 %)	–	–	–	–

Примечания: БСВ – бессобытийная выживаемость, ОВ – общая выживаемость; удал-ДН – удаление опухоли с последующим динамическим наблюдением, удал-ХТ – удаление опухоли с последующей химиотерапией, удал-ЛТ – удаление опухоли с последующей лучевой терапией, удал-ХТ-ЛТ – удаление опухоли с последующими лучевой и химиотерапией, ДН – динамическое наблюдение, ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, ХТ-ЛТ – химиотерапия с последующей лучевой терапией.

Notes: EFS – event-free survival, OS – overall survival; TR-FU – tumor removal with subsequent follow-up, TR-CT – tumor removal followed by chemotherapy, TR-RT – tumor removal with subsequent radiation therapy, TR-CT-RT – tumor removal followed by radiotherapy and chemotherapy, FU – follow-up, CT – chemotherapy, RT – radiation therapy, CT-RT – chemotherapy followed by radiation therapy.

Таблица 3/Table 3

Результаты лечения пациентов с ГЗП
Results of treatment for patients with OPGs

Результаты лечения/ Results of treatment	Все пациенты/ All patients (n=264)	Пациенты без ДК (группа 1)/ Patients without DC (group 1) (n=204)	Пациенты с ДК (группа 2)/ Patients with DC (group 2) (n=60)	p
Продолженный рост/Continued growth	107 (40,5 %)	78 (38,2 %)	29 (48,3 %)	0,161
Смерть в послеоперационном периоде/ Death in the postoperative period	6 (2,3 %)	1 (0,5 %)	5 (8,3 %)	<0,001
Смерть в отдаленном периоде/ Long-term death	9 (3,4 %)	6 (2,9 %)	3 (5 %)	0,439
Смерть от осложнений лечения/ Death from complications of treatment	2 (0,8 %)	2 (1 %)	–	0,441
Потеря кагамнеза/Loss of Follow-up	17 (6,4 %)	11 (5,4 %)	6 (10 %)	0,201
Живы без событий/Alive without events	123 (46,6 %)	106 (52 %)	17 (28,4 %)	0,001

ДК (p=0,001). В группе пациентов с ДК, которым после хирургического удаления не проводилось дальнейшее адьювантное лечение, ОВ оказалась достоверно ниже – 94 ± 2% и 74 ± 9% соответственно (p=0,0109) (табл. 2). На момент завершения исследования ДК регрессировала у 55 (91,7 %) пациентов. Из 5 (8,3 %) больных у кого ДК не регрессировала, 2 пациента погибли, у троих было

зарегистрировано прогрессирование заболевания после завершения исследования.

При оценке динамики зрения в сравниваемых группах значимых различий в количестве пациентов со стабильными зрительными функциями и с ухудшением зрения не выявлено (табл. 4). Однако в группе без ДК пациентов с улучшением зрения было достоверно больше (p=0,0258).

Таблица 4/ Table 4

Динамика зрительных функций
Changes in visual functions

Динамика зрительных функций/ Changes in visual functions	Все пациенты/ All patients (n=264)	Пациенты без ДК (группа 1)/ Patients without DC (group 1) (n=204)	Пациенты с ДК (группа 2)/ Patients with DC (group 2) (n=60)	p
Без динамики/No dynamics	172 (65,2 %)	129 (63,3 %)	43 (71,7 %)	0,228
Улучшение/Improvement	30 (11,3 %)	28 (13,7 %)	2 (3,3 %)	0,0258
Ухудшение/Deterioration	62 (23,5 %)	47 (23 %)	15 (25 %)	0,753

Таблица 5/ Table 5

Эндокринные нарушения после лечения
Endocrine disorders after treatment

Эндокринные нарушения/ Endocrine disorders	Все пациенты/ All patients (n=264)	Пациенты без ДК (группа 1)/ Patients without DC (group 1) (n=204)	Пациенты с ДК (группа 2)/ Patients with DC (group 2) (n=60)	p
Несахарный диабет/Diabetes insipidus	49 (18,6 %)	33 (16,2 %)	17 (28,3 %)	0,0346
Ожирение/Obesity	25 (9,5 %)	18 (8,8 %)	7 (11,7 %)	0,508
Дефицит гормона роста/ Deficit of growth hormone	40 (15,2 %)	39 (19,1 %)	1 (1,67 %)	0,0009
Гипотиреоз/Hypothyroidism	43 (16,3 %)	31 (15,2 %)	12 (20 %)	0,376
Гипокортицизм/Hypocorticism	33 (12,5 %)	23 (11,3 %)	10 (16,7 %)	0,267
Гипогонадизм/Hypogonadism	14 (5,3 %)	11 (5,4 %)	3 (5 %)	0,905
Преждевременное половое развитие/ Premature sexual development	32 (12,1 %)	24 (11,8 %)	8 (13,3 %)	0,743
Гипонатриемия/Hyponatremia	36 (13,6 %)	12 (5,9 %)	24 (40 %)	<0,001

При оценке эндокринного статуса выявлено, что у пациентов с ДК достоверно чаще встречаются несахарный диабет ($p=0,0346$) и гипонатриемия как на момент манифестации заболевания, так и в послеоперационном периоде ($p<0,001$) (табл. 5). Ожирение в отдаленном периоде зарегистрировано у 25 пациентов: у 18 (8,8 %) – в группе без ДК, у 7 (11,75) – с ДК, значимых различий между группами не обнаружено. Различий в частоте встречаемости гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, преждевременного полового развития в катанезе не выявлено.

Клинический случай

Пациент, 2004 г.р. В возрасте 12 мес было замечено прогрессирующее снижение веса ребенка на фоне хорошего аппетита. Вес ребенка в 8 мес составлял 8070 г, в 1 год – 8400 г. За последующие 5 мес ребенок перестал прибавлять в весе, далее началось снижение веса, появились кожные складки, дряблость кожи в ягодичной области. При МРТ головного мозга (24.10.05) была выявлена опухоль хиазмально-селлярной области (рис. 2), направлен для хирургического лечения в Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Клиническая картина заболевания: на фоне умеренной гипертензионной симптоматики в виде увеличения окружности головы до 50 см, признаки дизэнцефальной кахексии: в возрасте 1 год

5 мес масса тела – 8200 г, ИМТ – 13,8 (SDS – 4,0) на фоне нормального питания ребенка. Рост – 79 см. SDS – 0,7.

Осмотр нейроофтальмолога: острота зрения (с коррекцией): OD=0,5, вблизи 1,0; OS=1,0. Описание полей зрения: левосторонняя гомонимная гемиянопсия (периметрия). Глазное дно: OD – диск зрительного нерва бледный, границы четкие, сосуды без особенностей; OS – диск зрительного нерва с выраженным побледнением, границы четкие, сосуды без особенностей.

В ноябре 2005 г. выполнено удаление опухоли хиазмально-селлярной области. Гистологическое заключение: астроцитарная глиома.

С марта 2006 г. по июль 2007 г. проводилась двухкомпонентная ПХТ (карбоплатин и винкристин) по Протоколу SIOP-LGG/2004. Отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени, проводилась корригирующая терапия. Аллергической реакции на карбоплатин не было. С августа 2008 г. – динамическое наблюдение. По данным МРТ с февраля по ноябрь 2009 г. выявлен продолженный рост опухоли в виде увеличения объемного образования в области III желудочка с распространением на хиазму и медиальную часть правой височной доли, правый зрительный тракт.

В декабре 2009 г. выполнено повторное удаление опухоли. Гистологическое заключение: пилоидная астроцитомы с высоким пролиферативным

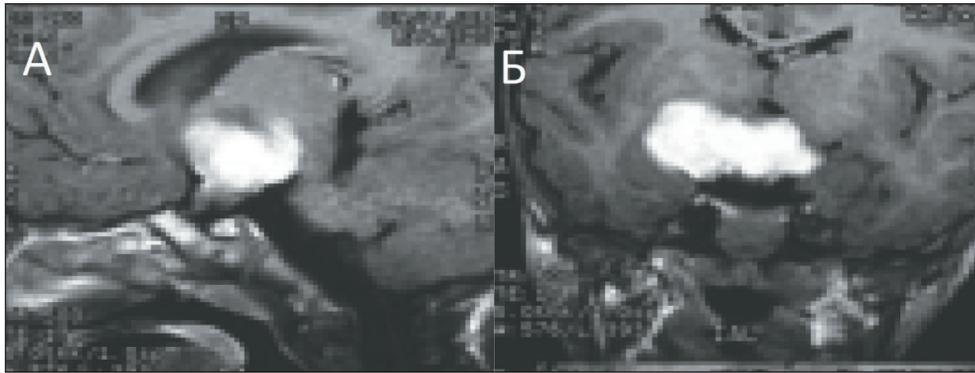


Рис. 2. МРТ пациента на момент постановки диагноза: А – сагиттальный срез в режиме T1 с контрастным усилением; Б – коронарный срез в режиме T1 с контрастным усилением

Fig. 2. MRI image. A – sagittal slice in T1 mode with contrast enhancement. B – coronal section in T1 mode with contrast enhancement

индексом, Ki67 до 10%. С марта по апрель 2010 г. проведена локальная лучевая терапия: к мишени подведены 30 фракций по 1,8 Гр, методикой DARC до СОД 54 Гр в изоцентре.

В возрасте 5 лет родители отметили увеличение полового члена и яичек, в январе 2011 г. появились единичные стержневые волосы. По данным рентгенографии кистей костный возраст соответствует 8,5 годам. При обследовании в феврале 2011 г. выявлен гипопитуитаризм: вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм. Назначена заместительная гормональная терапия.

С мая 2010 г. находился на динамическом наблюдении, получал заместительную гормональную терапию. Зрительные функции были без отрицательной динамики весь период наблюдения.

В марте 2019 г. при МРТ головного мозга выявлен метастаз в левом мосто-мозжечковом углу. Выполнено радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож.

В данном случае ГЗП манифестировала типичными клиническими признаками – ДК и снижением зрения. Несмотря на пилоидный гистологический вариант, возраст и наличие ДК являются факторами неблагоприятного прогноза, поэтому была назначена ПХТ сразу после хирургического лечения. Однако через 2,5 года после завершения ПХТ был выявлен продолженный рост, пациент был повторно оперирован с облучением остаточной опухоли. При этом через 9 лет после облучения появился отдаленный метастаз, что подтверждает агрессивное течение данного заболевания у пациентов с ДК.

Обсуждение

Дизэнцефальная хакексия – редкий синдром, который был впервые описан английским педиатром А. Расселом в 1951 г. [16]. Наиболее часто ДК встречается в младенчестве и у маленьких детей, характеризуется снижением SDS массы тела ниже 2, линейный рост при этом сохраняется. Этот синдром также характеризуется отсутствием подкожно-жировой клетчатки, характерны

вегетативные нарушения, больные могут стать раздражительными, расторможенными, излишне общительными. Несмотря на глубокое истощение, для пациентов характерно хорошее самочувствие и двигательная активность [11].

В мировой литературе работы о ДК, как правило, заключаются в описании клинических случаев. Только в 2 проспективных европейских исследованиях включено достаточно большое количество пациентов с ДК HIT-LGG-1996 (n=28), SIOP-LGG/2004 (n=59) [13, 15]. Основанием для написания этой статьи стало, с одной стороны, наличие достаточно большого количества пациентов, с другой стороны, собранный уникальный материал с оценкой зрительных и эндокринных функций у данной когорты больных. Данное исследование – самое большое в мире по количеству пациентов с ДК при глиомах зрительного пути. Главной отличительной чертой нашей работы является разделение пациентов на две группы: без ДК и с наличием ДК, и последующий сравнительный анализ клинических данных, результатов лечения, зрительных функций и эндокринных нарушений.

При ГЗП ДК наиболее часто встречается в течение первых 2 лет жизни. В нашем исследовании медиана возраста на момент постановки диагноза у пациентов с ДК составила 16 мес, что совпадает с данными других авторов [3, 5, 14], в то время как у больных без ДК средний возраст составил 65 мес.

У пациентов с ДК глиомы зрительного пути, как правило, чаще имеется пиломиксоидный гистологический вариант, нежели у пациентов без ДК [17]. В нашей работе мы подтвердили, что пиломиксоидная астроцитома значимо чаще встречается у пациентов с ДК, нежели без нее, – 14,2 % и 30 % (p=0,005). ДК реже описывается у детей с ГЗП при нейрофиброматозе I типа, нежели при спорадических ГЗП. При анализе литературы мы нашли описание только 10 случаев ДК у детей с оптическими глиомами в контексте НФИ при более чем 50 случаях при спорадических ГЗП [5, 12]. В нашей когорте НФИ также значимо чаще встреча-

ется у детей без ДК – 19 % и 5 % ($p=0,009$).

По данным проведенного исследования установлено, что наличие ДК является фактором плохого прогноза. БСВ оказалась достоверно ниже в группе пациентов с ДК – 37 ± 7 % и 62 ± 3 % ($p=0,003$), что не противоречит данным проспективных исследований [13, 15]. Также мы выяснили, что в группе с ДК по сравнению с группой без наличия ДК бессобытийная выживаемость ниже у девочек – 33 ± 10 % и 66 ± 5 % ($p=0,003$), у детей старшего возраста (более 12 мес) – 46 ± 9 % и 63 ± 4 % ($p=0,034$), у пациентов без НФИ – 37 ± 7 % и 60 ± 4 % ($p=0,0031$), без гистологической верификации – 25 ± 22 % и 52 ± 9 % ($p<0,0001$) и с пилоидной астроцитомой – 48 ± 8 % и 65 ± 4 % ($p=0,0004$) соответственно. В литературе подобного анализа выживаемости у пациентов с ДК в зависимости от пола, возраста, наличия нейрофиброматоза I типа, гистологического варианта опухоли не выявлено. Наличие ДК достоверно влияло на БСВ у больных с ПА, но не с пилоидными астроцитомами. Возможно, этот гистотип опухоли является независимым фактором, негативно влияющим на прогноз. При пилоидных астроцитомах отмечены более низкие показатели БСВ [18, 19]. В литературе описано, что у детей старшего возраста (≥ 12 мес) более высокие показатели БСВ [13], наши данные могут свидетельствовать о том, что ДК негативно влияет на бессобытийную выживаемость в старшей возрастной группе. В литературе указывается, что, в целом, НФИ является фактором хорошего прогноза. Мы не выявили значимых различий выживаемости у пациентов с НФИ I типа в зависимости от ДК. Однако следует отметить малое количество пациентов с НФИ и ДК, что усложняет анализ.

По нашим данным, наличие ДК также ухудшало показатели общей выживаемости. У девочек, детей младшего возраста (менее 12 мес), у пациентов без НФИ, без гистологической верификации и у пациентов с пилоидной астроцитомой ОВ в группе с ДК была достоверно ниже. J. Rakotonjanahary et al. после анализа смертности пациентов с ГЗП выяснили, что у детей младшего возраста (менее 12 мес) в 3 раза выше риск летального исхода (из 45 детей младше года – у 15 была ДК) [20], однако сравнительного анализа ОВ между группами с и без ДК в младшей возрастной группе авторы не проводили. В указанной работе, помимо возраста, наличие внутричерепной гипертензии и ДК были неблагоприятными факторами прогноза для общей выживаемости. У мальчиков без ДК оказался лучший прогноз для ОВ по сравнению с девочками с и без ДК и мальчиками с ДК [20]. В нашем исследовании мы также выявили зависимость ОВ от пола. Общая выживаемость у девочек с ДК оказалась значимо ниже. У детей до 1 года ДК также ухудшала прогноз общей выживаемости: из 6 погибших 5 были с ДК (3 погибли от электролитных

нарушений, 2 – от прогрессирования основного заболевания). Одной из возможной причин более высокой летальности при ДК у детей младшего возраста могут быть эндокринные нарушения, в частности более частая гипонатриемия. В нашей когорте пациентов гипонатриемия значимо чаще встречалась у детей с ДК ($p>0,001$). Мы, так же как и J. Rakotonjanahary et al., не выявили значимой разницы в показателях выживаемости в зависимости от проведенного лечения, за исключением того, что у пациентов с ДК, которым после хирургического удаления не проводилось адьювантное лечение, ОВ оказалась достоверно ниже. Возможно, сама кахексия – фактор, неблагоприятно влияющий на состояние здоровья. В предыдущей работе мы выяснили, что у детей с ДК, получавших карбоплатин + винкристин, гематологическая токсичность III–IV степени встречалась значимо чаще [21]. В представленном исследовании выявлено, что послеоперационная летальность была значимо выше у пациентов с ДК.

Кроме того, нами выявлено, что несладкий диабет достоверно чаще встречался у пациентов с ДК, вероятно, это связано с поражением гипоталамической области, где находятся супраоптические и паравентрикулярные ядра, где синтезируется вазопрессин. D.K. Singh et al. показали, что при глиомах зрительного пути, поражающих гипоталамическую область, значимо чаще встречается НД, однако в указанной работе количество пациентов с ДК невелико и не анализировалась зависимость между НД и ДК [22]. J.P. Kilday et al. отмечают, что у 3 (33 %) из 9 пациентов после разрешения кахексии с течением времени отмечена парадоксальная прибавка в весе [5]. В нашей когорте ожирение в отдаленном периоде зарегистрировано у 25 пациентов: у 18 (8,8 %) – в группе без ДК, у 7 (11,75 %) – с ДК, однако значимых различий между группами не обнаружено.

При оценке зрительных функций было выявлено, что у пациентов без диэнцефальной кахексии улучшение зрения наблюдалось значимо чаще ($p=0,0258$). В литературе мы не нашли подобных данных. Вероятно, более частое улучшение зрения у пациентов без ДК можно объяснить менее агрессивным поведением опухоли и, соответственно, меньшей необходимостью в лечении. По данным J.P. Kilday et al., ДК регрессирует у большинства пациентов после лечения, что согласуется с нашими данными [5], и, вероятнее всего, связано с исчезновением сдавления гипоталамической области.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что глиомы зрительного пути у пациентов с ДК имеют более агрессивное клиническое течение, требующее более тщательного лечения и последующего наблюдения для профилактики нарастания зрительных нарушений

и коррекции эндокринных расстройств. Необходимы проспективные клинические исследования для определения частоты метастатического распро-

странения опухоли, влияния генетических аберраций, отдаленных результатов у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Opocher E., Kremer L.C., Da Dalt L., van de Wetering M.D., Viscardi E., Caron H.N., Perilongo G.* Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2006 Aug; 42(12): 1807–16. doi: 10.1016/j.ejca.2006.02.022.
2. *Mishra M.V., Andrews D.W., Glass J., Evans J.J., Dicker A.P., Shen X., Lawrence Y.R.* Characterization and outcomes of optic nerve gliomas: a population-based analysis. *J Neurooncol.* 2012 May; 107(3): 591–7. doi: 10.1007/s11060-011-0783-2.
3. *Brauner R., Trivin J., Zerah M., Souberbielle J.C., Doz F., Kalifa C., Sainte-Rose C.* Diencephalic syndrome due to hypothalamic tumor: a model of the relationship between weight and puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul; 91(7): 2467–73. doi: 10.1210/jc.2006-0322.
4. *Marec-Berard P., Szathmari A., Conter C., Mottolse C., Berlier P., Frappaz D.* Improvement of diencephalic syndrome after partial surgery of optic chiasm glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(3): 502–4. doi: 10.1002/pbc.22085.
5. *Kilday J.P., Bartels U., Huang A., Barron M., Shago M., Mistry M., Zhukova N., Laperriere N., Dirks P., Hawkins C., Bouffett E., Tabori U.* Favorable survival and metabolic outcome for children with diencephalic syndrome using a radiation-sparing approach. *J Neurooncol.* 2014 Jan; 116(1): 195–204. doi: 10.1007/s11060-013-1284-2.
6. *Villares J.M., Carrión F., Gallego F.M.E., Muñoz G.A., López-Manzanares J., Alfageme R.M.* Diencephalic syndrome: An uncommon cause of malnutrition. *An Esp Pediatr.* 2002 May; 56(5): 466–71.
7. *Stival A., Lucchesi M., Farina S., Buccoliero A.M., Castiglione F., Genitori L., de Martino M., Sardi I.* An infant with hyperalertness, hyperkinesia, and failure to thrive: a rare diencephalic syndrome due to hypothalamic anaplastic astrocytoma. *BMC Cancer.* 2015; 15: 616. doi: 10.1186/s12885-015-1626-x.
8. *Клочкова И.С., Астафьева Л.И., Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Кашнин П.Л., Шарипов О.И., Кутин М.А., Сиднева Ю.Г., Шишкина Л.В., Пронин И.Н.* Редкий случай развития дiencephальной кахексии у взрослой женщины с краниофарингиомой. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2017; 81(5): 84–95. [Klochkova I.S., Astaf'eva L.I., Konovalov A.N., Kadashev B.A., Kalinin P.L., Sharipov O.I., Kutin M.A., Sidneva Yu.G., Shishkina L.V., Pronin I.N. A rare case of diencephalic cachexia in an adult female with craniopharyngioma (clinical case and literature (review)). *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2017; 81(5): 84–95. (in Russian)]. doi: 10.17116/neiro201781584-9.
9. *Fleischman A., Brue C., Poussaint T.Y., Kieran M., Pomeroy S.L., Goumnerova L., Scott R.M., Cohen L.E.* Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. *Pediatrics.* 2005 Jun; 115(6): e742–8. doi: 10.1542/peds.2004-2237.
10. *Gropman A.L., Packer R.J., Nicholson H.S., Vezina L.G., Jakacki R., Geyer R., Olson J.M., Phillips P., Needle M., Broxson E.H. Jr., Reaman G., Finlay J.* Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: Growth, tumor response, and long term control. *Cancer.* 1998 Jul 1; 83(1): 166–72. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980701)83:1<166::AID-CNCR22>3.0.CO;2-U
11. *Scalzone M., Coccia P., Ruggiero A., Lazzareschi I., Mastrangelo S., Riccardi R.* Diencephalic syndrome and brain tumours: A rare cause of growth failure. *Eur J Oncol* 2009; 14(1): 53–56.
12. *Cavichiole M.E., Opocher E., Daverio M., Bendini M., Viscardi E., Bisogno G., Perilongo G., Da Dalt L.* Diencephalic syndrome as sign of tumor progression in a child with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2013 Oct; 29(10): 1941–5. doi: 10.1007/s00381-013-2109-5.
13. *Gnekow A.K., Walker D.A., Kandels D., Picton S., Giorgio Perilongo, Grill J., Stokland T., Sandstrom P.E., Warmuth-Metz M., Pietsch T., Giangaspero F., Schmidt R., Faldum A., Kilmartin D., De Paoli A., De Salvo G.L.; of the Low Grade Glioma Consortium and the participating centers.* A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma A final report. *Eur J Cancer.* 2017 Aug; 81: 206–225. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.019. Epub 2017 Jun 22.
14. *Russell A.A.* A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1951; 26: 274.
15. *Gnekow A.K., Falkenstein F., von Hornstein S., Zwiener I., Berkefeld S., Bison B., Warmuth-Metz M., Driever P.H., Soerensen N., Kortmann R.D., Pietsch T., Faldum A.* Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol.* 2012 Oct; 14(10): 1265–84. doi: 10.1093/neuonc/nos202.
16. *Pillai M.G., Unnikrishnan A.G., Nair V., Jayakumar R.V., Kumar H.* Diencephalic cachexia: a rare cause for failure to thrive. *J Pediatr.* 2005 Nov; 147(5): 713. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.024.
17. *Perilongo G., Carollo C., Salvati L., Murgia A., Pillon M., Basso G., Gardiman M., Laverda A.* Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytomas of the hypothalamic-optic chiasm region. *Cancer.* 1997 Jul 1; 80(1): 142–6. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970701)80:1<142::aid-cnrcr19>3.0.co;2-y.
18. *Johnson M.W., Eberhart C.G., Perry A., Tihan T., Cohen K.J., Rosenblum M.K., Rais-Bahrami S., Goldthwaite P., Burger P.C.* Spectrum of pilomyxoid astrocytomas: intermediate pilomyxoid tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010 Dec; 34(12): 1783–91. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181fd66e3.
19. *Mahore A., Kammar A., Dange N., Epari S., Goel A.* Diencephalic juvenile pilomyxoid astrocytoma with leptomeningeal dissemination. *Turk Neurosurg.* 2011; 21(2): 222–5. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.2638-09.1.
20. *Rakotonjanahary J., De Carli E., Delion M., Kalifa C., Grill J., Doz F., Leblond P., Bertozzi A.L., Rialland X.; Brain Tumor Committee of SFCE.* Mortality in Children with Optic Pathway Glioma Treated with Up-Front BB-SFOP Chemotherapy. *PLoS One.* 2015 Jun 22; 10(6): e0127676. doi: 10.1371/journal.pone.0127676.
21. *Валиахметова Э.Ф., Быданов О.И., Горельшев С.К., Серова Н.К., Лазарева Л.А., Шишкина Л.В., Мазеркина Н.А., Трунин Ю.Ю., Чулкова С.В., Грищенко Н.В., Егорова А.В., Папуша Л.И., Новичкова Г.А., Карачунский А.И.* Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019; 18(1): 62–72. [Valiakmetova E.F., Budanov O.I., Gorelyshev S.K., Serova N.K., Lasareva L.A., Shishkina L.V., Mazerkina N.A., Trunin Y.Y., Chulkova S.V., Grishchenko N.V., Egorova A.V., Papusha L.I., Novichkova G.A., Karachunskii A.I. Optic pathway gliomas in children: prognostic factors, response assessment, role of carboplatin and vincristine chemotherapy regime. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019; 18(1): 62–72. (in Russian)]. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72.
22. *Singh D.K., Behari S., Jaiswal A.K., Sahu R.N., Srivastava A.K., Mehrotra A., Dabadgaon P.* Pediatric anterior visual pathway gliomas: trends in fluid and electrolyte dynamics and their management nuances. *Childs Nerv Syst.* 2015 Mar; 31(3): 359–71. doi: 10.1007/s00381-014-2606-1.

Поступила/Received 25.03.2020
Принята в печать/Accepted 15.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиахметова Эндже Фаварисовна, детский онколог 1-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; младший научный сотрудник, отдел оптимизации терапии опухолей ЦНС ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: andgeval@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2977-665X. SPIN-код: 3519-4972.

Мазеркина Надежда Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Папуша Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей ЦНС, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7750-5216.

Быданов Олег Иванович, научный сотрудник «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Тарасова Екатерина Михайловна, детский онколог отделения гематологии и химиотерапии № 2, Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Медведева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения, младший научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Серова Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель нейроофтальмологической группы, главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Лазарева Людмила Александровна, офтальмолог, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Шишкина Людмила Валентиновна, кандидат медицинских наук, патологоанатом, ведущий специалист ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7045-7223.

Трунин Юрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава (г. Москва, Россия).

Горельшев Сергей Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением, «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9300-5198.

ВКЛАД АВТОРОВ

Валиахметова Эндже Фаварисовна: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание текста рукописи;

Мазеркина Надежда Александровна: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Папуша Людмила Ивановна: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Быданов Олег Иванович: статистическая обработка данных

Тарасова Екатерина Михайловна: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Медведева Ольга Александровна: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Серова Наталья Константиновна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лазарева Людмила Александровна: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Шишкина Людмила Валентиновна: морфологический и иммуногистохимический анализ материала.

Трунин Юрий Юрьевич: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Новичкова Галина Анатольевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Горельшев Сергей Кириллович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Карачунский Александр Исаакович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andge F. Valiakhmetova, MD, Pediatric Oncologist, 1st Children Neurosurgical Department of the FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery»; Junior researcher, Department of Optimization of CNS Tumor Therapy of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: andgeval@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2977-665X.

Nadezhda A. Mazerkina, MD, DSc, Senior Researcher, FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery» (Moscow, Russia).

Ludmila I. Papusha, MD, PhD, Senior Physician, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7750-5216.

Oleg I. Bydanov, Researcher, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Ekaterina M. Tarasova, MD, Pediatric Oncologist, Department of Hematology and Chemotherapy № 2, Russian Children's Clinical Hospital, Federal State Autonomous Educational Establishment of Higher Education N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Olga A. Medvedeva, MD, PhD, Neurosurgeon, Children Neurosurgical Department, Junior Researcher, FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery» (Moscow, Russia).

Natalya K. Serova, MD, DSc, Professor, Head of the Neuroophthalmology Group, Chief Researcher of the FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery» (Moscow, Russia).

Lyudmila A. Lazareva, MD, Ophthalmologist, FSAI «N.N. Burdenko NMRC of neurosurgery» (Moscow, Russia).

Lyudmila V. Shishkina, MD, PhD, Pathologist, Leading Specialist, FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery» (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7045-7223.

Yuri Y. Trunin, MD, PhD, Radiologist, Senior Researcher, FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery» (Moscow, Russia).

Galina A. Novichkova, MD, DSc, Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Sergey K. Gorelyshev, MD, DSc, Professor, Head of the 1st Children Neurosurgical Department of the FSAI «N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery» (Moscow, Russia).

Alexander I. Karachunsky, MD, DSc, Professor, Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Oncology Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9300-5198.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andge F. Valiakhmetova: concept development, study design, clinical data collection, statistical data analysis, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Nadezhda A. Mazerkina: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Ludmila I. Papusha: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Oleg I. Bydanov: statistical data analysis

Ekaterina M. Tarasova: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Olga A. Medvedeva: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Natalya K. Serova: concept development, critical review with valuable intellectual content.

Lyudmila A. Lazareva: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Lyudmila V. Shishkina: morphological and immunohistochemical analysis.

Yuri Y. Trunin: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Galina A. Novichkova: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Sergey K. Gorelyshev: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Alexander I. Karachunsky: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинной высококодифференцированной липосаркоме. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 46–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52

For citation: Volkov A. Yu., Kozlov N. A., Nered S. N., Stilidi I. S., Stroganova A. M., Arkhiri P. P., Antonova E. Yu., Privezentsev S. A. The prognostic significance of myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 46–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКСОИДНОГО МАТРИКСА В ЗАБРЮШИННОЙ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЛИПОСАРКОМЕ

А.Ю. Волков¹, Н.А. Козлов¹, С.Н. Неред¹, И.С. Стилиди¹, А.М. Строганова¹,
П.П. Архири¹, Е.Ю. Антонова¹, С.А. Привезенцев²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: 79164577128@yandex.ru¹

ГБУ ДЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва, г. Москва, Россия²

Россия, 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32²

Аннотация

Цель исследования – оценка взаимосвязи миксоидного матрикса в забрюшинных высококодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) с отдаленными результатами хирургического лечения больных.

Материал и методы. В исследование включено 111 пациентов с первичными забрюшинными ВДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. После пересмотра гистологических препаратов и реклассификации в соответствии с критериями ВОЗ (2013) все случаи были разделены на гистологические подтипы ВДЛПС. В зависимости от наличия/отсутствия миксоидного матрикса в ВДЛПС больные были поделены на группы сравнения, включенные в межгрупповой анализ общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости.

Результаты. ОВ достоверно хуже в группе больных с миксоидным матриксом в опухоли ($p=0,002$; log-rank test). Медиана ОВ в группе без миксоидного матрикса составила 142 (95 % ДИ, 108, 176) мес, в группе с миксоидным матриксом – 84 (95 % ДИ, 29, 139) мес. Показатели 5-летней выживаемости в группах с ВДЛПС без миксоидного матрикса и ВДЛПС с миксоидным матриксом были 79 % и 44 % соответственно. БРВ больных также достоверно хуже в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом, чем в группе пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса ($p=0,006$; log-rank test). Медиана БРВ в группе ВДЛПС без миксоидного матрикса составила 55 (95 % ДИ, 38, 72) мес, в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом 31 (95 % ДИ, 15, 47) мес. Показатели 2-летней БРВ в группах без миксоидного матрикса и с миксоидным матриксом составили 75 % и 44 % соответственно. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют более агрессивное течение заболевания при наличии миксоидного матрикса в ВДЛПС. Мы полагаем, что наличие миксоидного матрикса в ВДЛПС может служить эффективным морфологическим маркером менее благоприятного прогноза при забрюшинных ВДЛПС.

Ключевые слова: липосаркома, высококодифференцированная липосаркома, гистологические подтипы, неорганические забрюшинные опухоли, миксоидный, прогноз, миксоидный матрикс.

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MYXOID MATRIX IN RETROPERITONEAL WELL-DIFFERENTIATED LIPOSARCOMA

A.Yu. Volkov¹, N.A. Kozlov¹, S.N. Nered¹, I.S. Stilidi¹, A.M. Stroganova¹, P.P. Arkhiri¹, E.Yu. Antonova¹, S.A. Privezentsev²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
23, Kashirskoe highway, 115478, Moscow, Russia. E-mail: 79164577128@yandex.ru¹
Moscow City Clinical Hospital named after D.D. Pletneva, Moscow, Russia²
32, 11th Parkovaya Street, 105077, Moscow, Russia²

Abstract

Objective: to assess the influence of the myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma (WDLPS) on the long-term results of surgical treatment of patients. **Material and Methods.** The study included 111 patients with primary retroperitoneal WDLPS who underwent radical surgical treatment in Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Histological slides of all surgical specimens were reviewed by experienced pathologist and reclassified according to criteria of WHO (2013) for histological subtypes of the WDLPS. Patients were divided into groups depending on presence or absence of the myxoid matrix in WDLPS and enrolled in intergroup analysis of overall (OS) and recurrence-free (RFS) survival. **Results.** OS was significantly worse in the group of patients with the myxoid matrix in the tumor ($p=0.002$; log-rank test). The median OS was 142 (95 % CI, 108, 176) months in the group without the myxoid matrix, and 84 (95 % CI, 29, 139) months in the group with the myxoid matrix. The 5-year survival rates were 79 % and 44 % in the groups without myxoid matrix and with myxoid matrix, respectively. RFS was also significantly worse in the group of patients with the myxoid matrix than in the group of patients without the myxoid matrix ($p=0.006$; log-rank test). The median RFS was 55 (95 % CI, 38, 72) months in the WDLPS group without the myxoid matrix, and 31 (95 % CI, 15, 47) months in the WDLPS group with the myxoid matrix. The 2-year RFS rates were 75 % and 44 % in the groups without the myxoid matrix and with the myxoid matrix, respectively. **Conclusion.** The results of the study demonstrated that the presence of the myxoid matrix in WDLPS was associated with poor prognosis. We believe that the presence of the myxoid matrix in WDLPS can serve as an effective morphological marker of a less favorable prognosis for retroperitoneal WDLPS.

Key words: liposarcoma, well-differentiated liposarcoma, histological subtypes, non-organ retroperitoneal tumors, myxoid, prognosis, myxoid matrix.

Введение

Саркомы мягких тканей относятся к редким злокачественным опухолям, развивающимся из клеток мезенхимального происхождения. В России в 2018 г. было зарегистрировано около 3590 новых случаев сарком, что составляет менее 1 % от всех онкологических заболеваний [1]. Забрюшинные саркомы составляют 10–15 % всех сарком мягких тканей [2]. Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома, доля которой превышает 50 % от общего числа сарком [3]. Высокодифференцированная липосаркома/атипичная липоматозная опухоль (ВДЛПС/АЛО) является самым распространённым гистологическим типом липосарком и составляет 40–45 % случаев данной группы опухолей. ВДЛПС относится к местно агрессивным опухолям с низкой степенью злокачественности и отсутствием метастатического потенциала [4–8]. Термин «высокодифференцированная липосаркома» применим для забрюшинной и медиастинальной локализации, где затруднено или невозможно выполнение широкого иссечения, а частота локального рецидива наиболее высока. В то время как термин

«атипичная липоматозная опухоль» относится к резектабельным опухолям конечностей с благоприятным прогнозом [4, 5, 9].

Согласно последней классификации опухолей костей и мягких тканей ВОЗ (2013), ВДЛПС подразделяются на 3 гистологических варианта: 1) липомоподобный – опухоль преимущественно или полностью представлена жировой тканью, гистологически сходной с неизменной жировой тканью или липомой; 2) склерозирующий – большая часть липогенной опухоли представлена полями коллагена с низким содержанием стромальных клеток без признаков липогенной дифференцировки. Данный вариант ВДЛПС наиболее характерен для забрюшинной локализации и семенного канатика; 3) воспалительный – независимо от доли жирового или склеротического компонентов опухоль отличается высоким содержанием воспалительных клеток (нейтрофилы, лимфоциты, плазмциты). Данный вариант ВДЛПС чаще всего встречается при забрюшинной локализации опухоли. В последние 15 лет был описан сравнительно редкий веретенклеточный вариант ВДЛПС, представленный характерными веретенковидными

клетками с патогномоничными мутациями генов RB1, RCBTB2, DLEU1 и ITM2B (при отсутствии характерной для ВДЛПС амплификации гена MDM2) и локализацией почти исключительно в мягких тканях конечностей. Несмотря на нередкое появление у ВДЛПС миксоидных изменений различной выраженности, микроскопически имитирующих миксоидную липосаркому, эксперты ВОЗ не сочли необходимым выделение миксоидного варианта ВДЛПС/АЛО [4, 5].

ВДЛПС/АЛО характеризуются хромосомными aberrациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13-15, с гиперэкспрессированными онкогенами MDM2 и CDK4, встречающимися почти в 100 % и 90 % случаев [10–15].

Несмотря на широкий спектр гистологических вариантов ВДЛПС, описанных в классификации ВОЗ (2013), ни один из них, по мнению экспертов, не ассоциирован с течением и прогнозом заболевания [17, 18]. Тем не менее следует отметить, что подобные выводы сделаны по данным исследований 1990-х и начала 2000-х годов [4, 7, 17, 18]. Кроме того, на протяжении последних 10 лет оценка связи того или иного гистологического компонента ВДЛПС/АЛО с прогнозом заболевания не проводилась.

В настоящем исследовании мы изучили связь наличия миксоидного матрикса в забрюшинных ВДЛПС с отдаленными результатами хирургического лечения больных, а именно общей (ОВ) и безрецидивной выживаемостью (БРВ).

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 111 пациентов с первичными забрюшинными неорганными ВДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2018 г. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование не были включены. У всех больных отсутствовали отдаленные метастазы (M0).

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. После пересмотра гистологических препаратов операционного материала ВДЛПС патологоанатомом все случаи были разделены на гистологические подтипы ВДЛПС в соответствии с требованиями Классификации ВОЗ (2013). В семи диагностически спорных случаях с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была проведена оценка амплификации гена MDM2 – во всех случаях обнаружена характерная для ВДЛПС генетическая aberrация, что позволило исключить наличие у этой группы пациентов миксоидной липосаркомы.

В соответствии с критериями Классификации ВОЗ миксоидный компонент ВДЛПС определялся как участки опухоли с типичными изменениями матрикса опухоли и низкой клеточностью (рис. 1, 2). Оценка объема миксоидного компонента ВДЛПС проводилась путем световой микроскопии: для каждого клинического случая во всех срезах

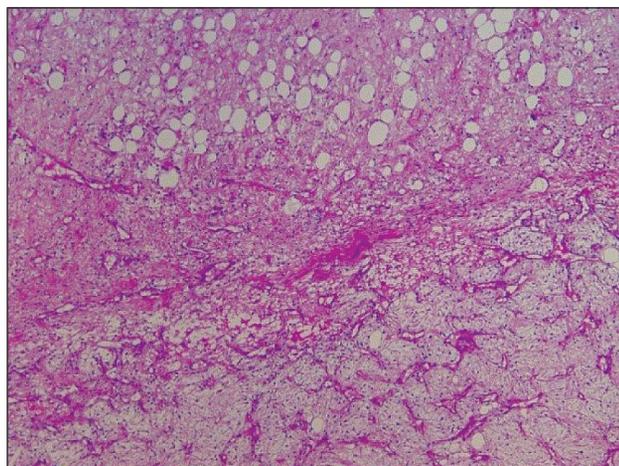


Рис. 1. Микрофото. Высокодифференцированная липосаркома. Опухоль в нижней половине снимка отличается наличием заметного миксоидного матрикса. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$

Fig. 1. Microphoto. Well-differentiated liposarcoma. The tumor is characterized by the presence of a noticeable myxoid matrix in the lower half of the image. Hematoxylin-eosin stain, $\times 40$

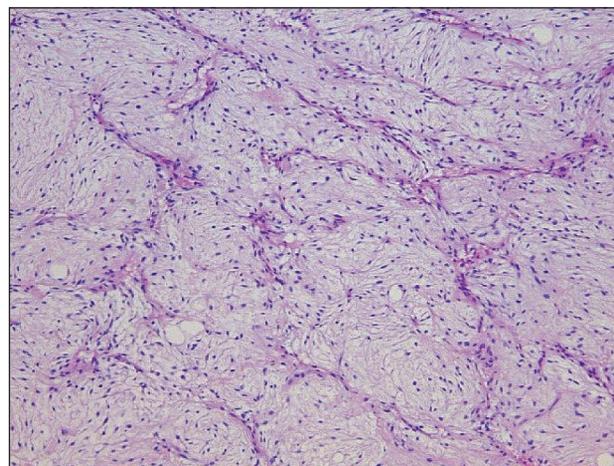


Рис. 2. Микрофото. Высокодифференцированная липосаркома. Помимо участков типичного для ВДЛПС строения, в опухоли отмечались выраженные миксоидные изменения матрикса в сочетании с сетью тонкостенных сосудов и слабой ядерной атипией. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

Fig. 2. Microphoto. Well-differentiated liposarcoma. In addition to areas of a typical structure for WDLPS, myxoid changes pronounced in the matrix in combination with a network of thin-walled vessels and weak nuclear atypia were noted in the tumor. Hematoxylin-eosin stain, $\times 100$

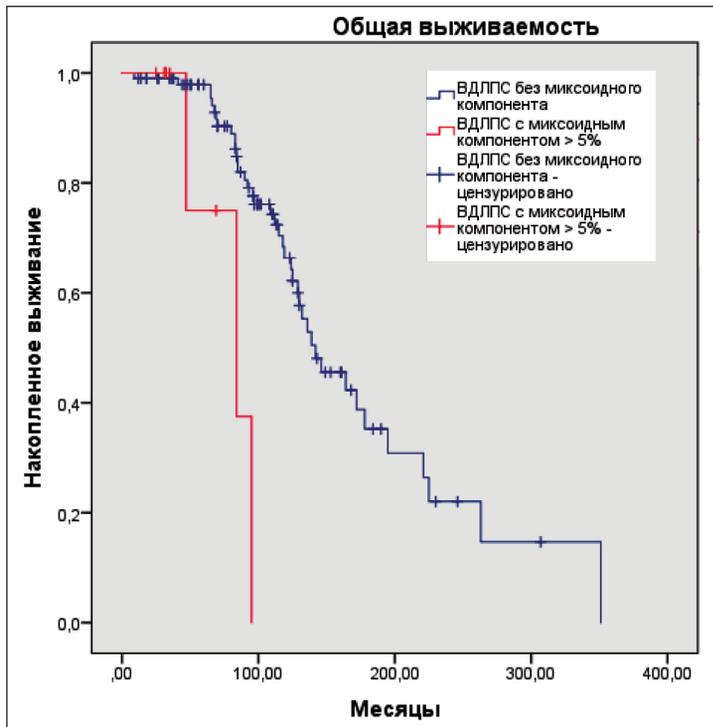


Рис. 3. ОВ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия миксоидного компонента ВДЛПС (метод Kaplan–Meier)
 Fig. 3. OS of patients depending on the presence or absence of the myxoid component in WDLPS (Kaplan–Meier method)

опухолевой ткани был определен процентный состав миксоидного компонента с округлением в ближайшую сторону с 5 % шагом (например, 0 %, 5 %, 10 % и т. д.). Полученные значения доли (%) миксоидного компонента были суммированы, а полученная сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) миксоидного компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с 5 % шагом.

В зависимости от наличия или отсутствия миксоидного матрикса в опухоли больные были разделены на группы сравнения и проведен межгрупповой анализ общей и безрецидивной выживаемости. Первая группа включила пациентов без миксоидного компонента в опухоли. Во вторую группу вошли пациенты с миксоидным матриксом (доля миксоидного компонента $\geq 5\%$). Также были проанализированы клинические показатели больных (пол, возраст, стадия заболевания по TNM 8-го издания).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan–Meier. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

Результаты

Возраст пациентов варьировал от 17 до 74 лет: 16 (14 %) человек до 40 лет, 81 (73 %) – от 41 до 60 лет, 14 (13 %) – старше 61 года. Количество женщин вдвое превышало число мужчин: 33 (30 %) против 75 (70 %). В соответствии с TNM 8-го из-

дания по T-статусу все случаи были распределены следующим образом: T1 – 1 (0,5 %), T2 – 5 (5 %), T3 – 6 (5,5 %) случаев, T4 – 99 (89 %) наблюдений. При первичном выявлении забрюшинной липосаркомы ни в одном случае не было отмечено метастатического поражения лимфатических узлов (N0 – 100 % случаев). В соответствии с критериями ВОЗ (2013) все ВДЛПС имели низкую степень злокачественности/low grade (G1). Проведено стадирование заболевания по TNM-классификации 8-го издания: IA стадия выявлена в 1 (1 %), IB стадия – в 110 (99 %) случаях.

Больные были поделены на две группы. В первую группу вошло 102 (92 %) пациента с ВДЛПС без миксоидного матрикса. Во вторую группу включено 9 (8 %) пациентов с ВДЛПС с миксоидным матриксом – доля миксоидного компонента в опухоли не менее 5 %. Проведен сравнительный межгрупповой анализ общей и безрецидивной выживаемости. Общая выживаемость (ОВ) была значительно хуже в группе больных с ВДЛПС с миксоидным матриксом, чем в группе пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса ($p=0,002$; log-rank test). Медиана ОВ в группе ВДЛПС без миксоидного матрикса составила 142 (95 % ДИ, 108, 176) мес, в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом – 84 (95 % ДИ, 29, 139) мес. Показатели 5-летней выживаемости в группах с ВДЛПС без миксоидного матрикса и ВДЛПС с миксоидным матриксом – 79 % и 44 % соответственно (рис. 3).

Безрецидивная выживаемость (БРВ) больных также достоверно хуже в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом, чем в группе пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса ($p=0,006$;

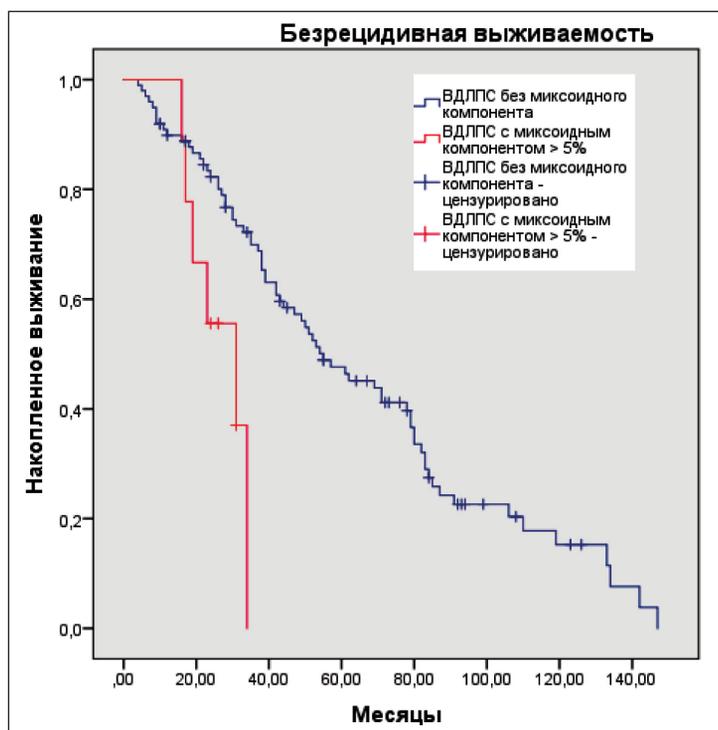


Рис. 4. БРВ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия миксоидного компонента ВДЛПС (метод Kaplan–Meier)
Fig. 4. RFS of patients depending on the presence or absence of the myxoid component in WDLPS (Kaplan–Meier method)

log-rank test). Медиана БРВ в группе ВДЛПС без миксоидного матрикса составила 55 (95 % ДИ, 38, 72) мес, в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом – 31 (95 % ДИ, 15, 47) мес. Показатели 2-летней БРВ в группах без миксоидного матрикса и с миксоидным матриксом составили 75 % и 44 % соответственно (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрирована связь наличия миксоидного матрикса в ВДЛПС с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с миксоидным матриксом ($p=0,002$; $p=0,006$). Механизм, лежащий в основе нарастания биологической агрессии ВДЛПС с миксоидным компонентом, остается неизвестным. Можно предположить, что исчезновение светооптических признаков липогенной дифференцировки в части опухолевых клеток

и появление неспецифических миксоматозных изменений матрикса являются внешними проявлениями процесса дедифференцировки липосаркомы с последующим нарастанием потенциала злокачественности. За более чем 10-летний период нами не обнаружено ни одного исследования, демонстрирующего взаимосвязь доли миксоидного компонента в забрюшинных ВДЛПС с прогнозом.

Заключение

Настоящее исследование свидетельствует о более агрессивном течении ВДЛПС с миксоидным матриксом по сравнению с ВДЛПС без миксоидного матрикса. Мы полагаем, что количественная оценка объема миксоидного компонента в ВДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза. Тем не менее более точная клиническая значимость данного параметра требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2019. 236. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow, 2019. 236. (in Russian)].
2. Liles J.S., Tzeng C.W., Short J.J., Kulesza P., Heslin M.J. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg.* 2009 Jun; 46(6): 445–503. doi: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004.
3. Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., Brennan M.F., Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg.* 2006 Sep; 244(3): 381–91. doi: 10.1097/01.sla.0000234795.98607.00.
4. Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone. 4th Ed. IARC. 2013; 3344.
5. Creytens D. What's new in adipocytic neoplasia? *Virchows Arch.* 2020 Jan; 476(1): 29–39. doi: 10.1007/s00428-019-02652-3.
6. Vanhoenacker F.M., Parizel P.M., Gielen J.L. Imaging of Soft Tissue Tumors. 4th Ed 2017; 225230.

7. Goldblum J.R., Weiss S.W., Folpe A.L. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020; 1: 304.
8. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю. Результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2015; 3: 51–54. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu. Surgical treatment outcomes of non-organic retroperitoneal tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 3: 51–54. (in Russian)].
9. Canter R.J., Qin L.X., Ferrone C.R., Maki R.G., Singer S., Brennan M.F. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec; 15(12): 3550–60. doi: 10.1245/s10434-008-0163-0.
10. Thway K., Flora R., Shah C., Olmos D., Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(3): 462–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182417330.
11. Dei Tos A.P., Doglioni C., Piccinin S., Sciort R., Furlanetto A., Boiocchi M., Dal Cin P., Maestro R., Fletcher C.D., Tallini G. Coordinated expres-

sion and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumours. *J Pathol.* 2000 Apr; 190(5): 531–6. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<531::AID-PATH579>3.0.CO;2-W.

12. Italiano A., Bianchini L., Keslair F., Bonnafous S., Cardot-Leccia N., Coindre J.M., Dumollard J.M., Hofman P., Leroux A., Maingué C., Peyrottes L., Ranche-Vince D., Terrier P., Tran A., Gual P., Pedeutour F. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int J Cancer.* 2008 May 15; 122(10): 223341. doi: 10.1002/ijc.23380.

13. Sirvent N., Coindre J.M., Maire G., Hosten I., Keslair F., Guillou L., Ranche-Vince D., Terrier P., Pedeutour F. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol.* 2007 Oct; 31(10): 1476–89. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180581fff.

14. Tap W.D., Eilber F.C., Ginther C., Dry S.M., Reese N., Barzan-Smith K., Chen H.W., Wu H., Eilber F.R., Slamon D.J., Anderson L. Evaluation of well-differentiated/de-differentiated liposarcomas by high-resolution oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Feb; 50(2): 95–112. doi: 10.1002/gcc.20835.

15. Louis-Brennetot C., Coindre J.M., Ferreira C., Pérot G., Terrier P., Aurias A. The CDKN2A/CDKN2B/CDK4/CCND1 pathway is pivotal in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma oncogenesis: an analysis of 104 tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Nov; 50(11): 896–907. doi: 10.1002/gcc.20909.

16. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L., Torres K.E., Benjamin R.S., Ingram D.R., Khan S., Somaiah N., Amini B., Feig B.W., Lazar A.J., Wang W.L. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol.* 2019 Sep; 120(3): 382–388. doi: 10.1002/jso.25585.

17. Weiss S.W., Rao V.K. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of «dedifferentiation». *Am J Surg Pathol.* 1992 Nov; 16(11): 1051–8. doi: 10.1097/0000478-199211000-00003.

18. Evans H.L. Atypical lipomatous tumor, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jan; 31(1): 1–14. doi: 10.1097/01.pas.0000213406.95440.7a.

Поступила/Received 07.03.2020
Принята в печать/Accepted 20.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Александр Юрьевич, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: 79164577128@yandex.ru. SPIN-код: 3013-4392. AuthorID (РИНЦ): 1036201.

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1847-6530. AuthorID (РИНЦ): 926182.

Неред Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4588-3230. AuthorID (РИНЦ): 394472.

Стилиди Иван Сократович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия); заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9622-7106. AuthorID (РИНЦ): 443520.

Строганова Анна Михайловна, кандидат биологических наук, заведующая молекулярно-генетической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5295-3338. AuthorID (РИНЦ): 133519.

Архири Петр Петрович, кандидат медицинских наук, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6880-4902. AuthorID (РИНЦ): 866561.

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия) SPIN-код: 6335-7053. AuthorID (РИНЦ): 1048553.

Привезенцев Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача больницы по онкологии, ГБУ ДЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Волков Александр Юрьевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Козлов Николай Александрович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Неред Сергей Николаевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Стилиди Иван Сократович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Строганова Анна Михайловна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Архири Петр Петрович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Антонова Елена Юрьевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Привезенцев Сергей Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander Yu. Volkov, MD, Postgraduate, Surgical Oncology Department №6 (abdominal oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia). E-mail: 79164577128@yandex.ru.

Nikolay A. Kozlov, MD, PhD, Pathology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Sergei N. Nered, MD, DSc, Leading Researcher, Surgical Oncology Department № 6 (abdominal oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Ivan S. Stilidi, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Surgical Oncology Department № 6 (abdominal oncology), Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Anna M. Stroganova, PhD, Head of the Molecular Genetic Laboratory of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Peter P. Arkhiri, MD, PhD, Surgical Oncology Department № 6 (abdominal oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Elena Yu. Antonova, MD, Postgraduate, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy № 17 Department), N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Sergey A. Privezentsev, MD, PhD, Deputy Chief Physician of D.D Pletnev City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander Yu. Volkov: study conception and design, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Nikolay A. Kozlov: study conception and design, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Sergei N. Nered: analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Ivan S. Stilidi: analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Anna M. Stroganova: study conception and design, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Peter P. Arkhiri: study conception and design, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Elena Yu. Antonova: study conception and design, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Sergey A. Privezentsev: analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Кононова Л.А., Хавкин Н.М., Алексеев В.А., Менькова Е.Н. Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 53–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61

For citation: Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Mukhamedov M.R., Kononova L.A., Khavkin N.M., Alekseev V.A., Menkova E.N. Reconstructive surgery complications in head and neck cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 53–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Д.Е. Кульбакин^{1,2}, Е.Л. Чойнзонов^{1,2,3}, М.Р. Мухамедов^{1,3}, Л.А. Кононова^{2,3},
Н.М. Хавкин¹, В.А. Алексеев¹, Е.Н. Менькова¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: kulbakin_d@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40²
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия³
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2³

Аннотация

Основной целью реконструктивно-пластических операций является улучшение качества жизни прооперированных больных. Однако возникающие рецидивы и послеоперационные осложнения при подобных операциях являются значимой проблемой и требуют дальнейшего изучения. **Целью исследования** явились оценка непосредственных результатов хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями головы и шеи с реконструктивно-пластическим компонентом и анализ причин возникновения послеоперационных осложнений. **Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных результатов лечения 272 больных злокачественными опухолями головы и шеи за период с 2008 по 2018 г., которые были разделены на 2 группы. В первую группу (n=172) вошли больные, которым вместе с радикальным удалением опухоли был выполнен реконструктивно-пластический этап; во вторую группу (n=100) – пациенты, которым проведена радикальная операция без пластического этапа. Группы были сопоставимы по стадии, полу, возрасту, предшествующему лечению и локализации опухолевого процесса. **Результаты.** По данным исследования отмечена меньшая частота продолженного роста опухоли в группе с реконструктивно-пластическим этапом – 19 % больных, по сравнению с контрольной группой – 32 % (p>0,05). Установлено, что при использовании ротированных лоскутов послеоперационные осложнения возникли в 14 %, а свободных ревааскуляризированных лоскутов – в 35 % случаев (p<0,05). Реконструкция верхней и нижней челюсти сопровождается более частым развитием осложнений (39,6 %), чем устранение дефектов в других областях головы и шеи (23,7 %) (p<0,05). У больных, получивших химиолучевое лечение, послеоперационные осложнения наблюдались чаще, чем у пациентов без неoadъювантного лечения, – в 37 % и 22 % случаев соответственно (p>0,05). **Заключение.** Знание факторов, оказывающих значимое влияние на вероятность развития послеоперационных осложнений при реконструктивно-пластических операциях, дает возможность проводить эффективные мероприятия по их профилактике.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, реконструктивно-пластические операции, ротированные лоскуты, послеоперационные осложнения.

RECONSTRUCTIVE SURGERY COMPLICATIONS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

D.E. Kulbakin^{1,2}, E.L. Choynzonov^{1,2,3}, M.R. Mukhamedov^{1,3}, L.A. Kononova³,
N.M. Khavkin¹, V.A. Alekseev¹, E.N. Menkova¹

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny per., 634050, Tomsk, Russia¹

Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russia²

40, Lenin Prospect, 634050, Tomsk, Russia²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovsky trakt, 634050, Tomsk, Russia³

Abstract

The main goal of reconstructive surgery is to improve the quality of life of patients who have undergone surgery. However, recurrences and postoperative complications after such surgeries pose a serious challenge. **The purpose of the study** was to evaluate immediate surgical outcomes in head and neck cancer patients who underwent reconstructive surgery following tumor resection, as well as to analyze the causes of postoperative complications. **Material and Methods.** Immediate treatment outcomes were analyzed in 272 head and neck cancer patients, who were treated from 2008 to 2018. All patients were divided into 2 groups. Group I consisted of 172 patients, who underwent radical surgery and reconstruction. Group II comprised 100 patients, who underwent radical surgery alone. The groups were matched by stage, gender, age, previous treatment, and tumor location. **Results.** The incidence of recurrence was lower in Group I than in Group II (19 % *versus* 32 %, $p > 0,05$). Postoperative complications occurred in 14 % of patients who underwent reconstruction of postoperative defects with rotation flaps and in 35 % of patients who underwent reconstruction with free revascularized flaps ($p < 0,05$). The rate of complications was higher in patients undergoing maxillary and mandibular reconstructions (39,6 %) than in patients undergoing reconstructions of the other parts of the head and neck (23,7 %) ($p < 0,05$). Patients who received chemoradiotherapy had higher rate of postoperative complications than those who had no neoadjuvant treatment (37 % *versus* 22 %, $p > 0,05$). **Conclusion.** Knowledge of the factors that have a significant impact on the likelihood of developing postoperative complications after reconstructive surgeries makes it possible to take measures to prevent them.

Key words: reconstructive surgery, postoperative complications, head and neck tumors, pedicle flaps.

Введение

В Российской Федерации отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями (ЗНО) области головы и шеи [1]. В настоящее время при лечении злокачественных опухолей области головы и шеи основным методом является комбинированное лечение, включающее лучевую или химиолучевую терапию и хирургическое вмешательство [2]. Особенностью хирургического лечения ЗНО данной локализации является то, что даже небольшой опухолевый процесс нередко служит показанием для выполнения обширных резекций, которые влекут за собой нарушение жизненно важных функций, возникновение косметических дефектов, что снижает качество жизни больного. У пациентов после подобных операций часто отмечаются затруднения при приеме пищи и дыхании [3]. На современном этапе развития клинической онкологии эффективность лечения оценивается не только по показателям общей и безрецидивной выживаемости, но и по качеству жизни, вследствие чего не менее важным аспектом в лечении данной категории больных являются реконструктивно-пластические операции [4].

Реконструктивно-пластические операции при ЗНО головы и шеи способствуют восстановлению утраченных функций и получению максимально приемлемого косметического результата, однако они могут быть сопряжены с развитием послеоперационных осложнений [5]. В ряде случаев эти осложнения могут быть как типичными для всех хирургических вмешательств, так и характерными только для реконструктивно-пластического лечения (частичный или полный некроз лоскута, тромбоз микрососудистых анастомозов, осложнения со стороны донорской области и др.) [6]. Особенности течения послеоперационного периода и причины возникновения специфических осложнений после реконструктивно-пластических операций являются актуальной проблемой.

Целью исследования явилась оценка непосредственных результатов хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями головы и шеи с реконструктивно-пластическим компонентом с анализом причин возникновения послеоперационных осложнений.

Таблица 1/Table 1

Распределение больных сравниваемых групп в зависимости от распространенности и локализации опухолевого процесса

Distribution of patients in the compared groups depending on the advance and localization of the tumors

Критерий/ Criterion	I группа/I group (n=172)	II группа/II group (n=100)
Местная распространенность опухолевого процесса (T)/ Local prevalence of the tumor (T)		
T1	13 (8 %)	8 (8 %)
T2	24 (14 %)	14 (14 %)
T3	74 (43 %)	51 (51 %)
T4	61 (35 %)	27 (27 %)
Статус лимфатических узлов шеи (N)/ Neck lymph node status (N)		
N0	132 (76,7 %)	72 (72 %)
N1	31 (18 %)	21 (21 %)
N2	9 (5,3 %)	7 (7 %)
Локализация опухолевого процесса/ Tumor localization		
Язык/Tongue	41 (24 %)	24 (24 %)
Нижняя челюсть/Lower jam	34 (20 %)	15 (15 %)
Верхняя челюсть/Upper jam	24 (14 %)	26 (26 %)
Дно полости рта/Floor of the mouth	17 (10 %)	14 (14 %)
Щека/Cheek	17 (10 %)	3 (3 %)
Кожа лица и волосистой части головы/Skin of the face and scalp	13 (7 %)	4 (4 %)
Гортань и гортано-глотка/Larynx and hypopharynx	11 (6 %)	12 (12 %)
Другая локализация/Other localizations	15 (9 %)	2 (2 %)

Материал и методы

В исследование было включено 272 больных с морфологически верифицированными злокачественными опухолями области головы и шеи, получавших хирургическое лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2008 по 2018 г., которые были разделены на 2 группы: первая (основная) группа – 172 пациента, из них 107 (62 %) мужчин и 65 (38 %) женщин, средний возраст – $50,5 \pm 12,2$ (20–74) года, которым одновременно с радикальным удалением опухоли был выполнен реконструктивно-пластический этап; вторая (контрольная) группа – 100 больных, из них 60 (60 %) мужчин и 40 (40 %) женщин, средний возраст – 56 ± 11 (24–78) лет, которым выполнено только радикальное удаление опухоли. Больные обеих групп были сопоставимы по локализации первичной опухоли, стадии, возрасту и объему выполненного хирургического лечения на первичном очаге и лимфатических путях шеи (табл. 1). Больным обеих групп чаще всего выполнялись резекции нижней и верхней челюсти, а также языка (табл. 2). Предшествующее лечение в анамнезе имели 126 (73 %) больных первой группы: из них у 65 – лучевая терапия, в том числе у 28 – в комбинации с хирургическим лечением, у 49 – химиолучевая терапия, в том числе у 14 – в комбинации с хирургическим лечением, у 4 – химиотерапия, в том числе у 1 – в комбинации с хирургическим лечением, у 8 – хирургическое лечение.

В качестве реконструктивного материала у больных первой группы в 50 (29 %) случаях использовались ротированные лоскуты, в 122 (71 %) – свободные ревааскуляризированные лоскуты (табл. 3). Использовано 77 (44,8 %) перфорантных лоскутов. Число перфорантных сосудов при использовании перфорантных лоскутов варьировало от 1 до 4 (лоскуты с 1 и 2 перфорантами были использованы по 35 раз каждый). Количество наложенных микрососудистых анастомозов варьировало от 2 до 5 (в 79 из 121 операции с использованием свободных лоскутов было по 2 анастомоза – 65 %). В качестве реципиентных артерий были использованы: лицевая – 95 (55,2 %) случаев, щитовидная – 13 (7,6 %), височная – 6 (3,5 %), поперечная артерия шеи – 2 (1,2 %), другие – 4 (2,3 %) случая. В качестве реципиентных использовались следующие вены: лицевая – 74 (43 %), наружная яремная – 9 (5,2 %), лицевая + наружная яремная – 9 (5,2 %), щитовидная – 6 (3,5 %), височная – 5 (3 %), другие – 17 (9,9 %) случаев. В 19 (11 %) случаях для реконструкций опорных структур челюстно-лицевой области использовались различные искусственные имплантаты: биокерамические – в 18 (10,5 %), индивидуальный титановый протез – в 1 (0,6 %) случае.

В ходе исследования было проведено сравнение двух групп по частоте возникновения осложнений. Для группы с реконструктивно-пластическим компонентом была проанализирована частота осложнений в зависимости от следующих факторов: пол

Таблица 2/Table 2

Распределение больных сравниваемых групп в зависимости от объема хирургического лечения
Distribution of patients in the compared groups depending on the surgery

Объем операции/ Surgery	I группа/I group (n=172)	II группа/II group (n=100)
Резекция нижней челюсти/Lower jaw resection	38 (22 %)	15 (15 %)
Резекция верхней челюсти/Upper jaw resection	21 (12 %)	26 (26 %)
Комбинированная резекция верхней и нижней челюстей/ Combined lower and upper jaws resection	4 (2 %)	-
Резекция языка/Tongue resection	25 (15 %)	17 (17 %)
Комбинированная резекция языка, дна полости рта, нижней челюсти/ Combined tongue, floor of the mouth and lower jaw resection	31 (18 %)	20 (20 %)
Резекция кожи щечной области и губы/Resection skin of cheek region and lip	11 (6,5 %)	5 (5 %)
Широкое иссечение опухоли кожи/Wide excision of skin tumor	4 (2 %)	4 (4 %)
Резекция гортани, гортаноглотки и ротоглотки/ Larynx, hypopharynx and oropharynx resection	9 (5,5 %)	12 (12 %)
Паротидэктомия/Parotidectomy	1 (0,5 %)	1 (1 %)
Отсроченная реконструкция нижней челюсти	6 (3,5 %)	-
Отсроченная реконструкция верхней челюсти и носа/ Delayed reconstruction of the upper jaw and nose	14 (8 %)	-
Отсроченная реконструкция мягких тканей лица и шеи/ Delayed reconstruction of the soft tissue of face and neck	8 (5 %)	-

Таблица 3/Table 3

Используемые лоскуты для устранения дефектов у больных первой группы
Used flaps for elimination of defects in patients of the first group

Используемые лоскуты/ Used flaps	Количество пациентов/ Number of patients
Костный и костно-кожный малоберцовый лоскут/Bone and osteocutaneous peroneal flap	46 (26,5 %)
Передне-боковой лоскут бедра/Anterolateral thigh flap	36 (21 %)
Лучевой лоскут/Radial flap	22 (12,8 %)
Торако-дорзальный лоскут/Thoraco-dorsal flap	6 (3,5 %)
Лопаточный лоскут/Scapular	5 (3 %)
Медиальный суральный лоскут/Medial sural flap	5 (3 %)
Лоскут из большого сальника/Great omentum flap	1 (0,6 %)
Лоскут из подвздошного гребня/Iliac crest flap	1 (0,6 %)
Пекторальный лоскут/Pectoral flap	26 (15 %)
Подбородочный лоскут/Chin flap	24 (14 %)

Таблица 4/Table 4

Количество послеоперационных осложнений в сравниваемых группах
The number of postoperative complications in the compared groups

Осложнения/Complications	I группа/I group (n=172)	II группа/II group (n=100)
Полный некроз лоскута/Complete flap necrosis	17 (10 %)	-
Частичный некроз лоскута/Partial flap necrosis	13 (7,5 %)	-
Воспаление в области реконструкции/ Inflammation in the area of reconstruction	9 (5,4 %)	-
Осложнения со стороны донорской области/Complications from the donor area	2 (1,2 %)	-
Остеомиелит нижней челюсти/Osteomyelitis of the lower jaw	2 (1,2 %)	2 (2 %)
Гематома в области реконструкции/Hematoma in the area of reconstruction	2 (1,2 %)	2 (2 %)
Диастаз швов/Diastasis of sutures	1 (0,5 %)	13 (13 %)
Серома/Seroma	1 (0,5 %)	-
Плексит плечевого сплетения/Plexitis of the brachial plexus	1 (0,5 %)	1 (1 %)
Желудочное кровотечение/Gastric bleeding	1 (0,5 %)	1 (1 %)
Остановка сердечной деятельности в раннем послеоперационном периоде/ Cardiac arrest in the early postoperative period	1 (0,5 %)	-
Всего/Total	50 (29 %)	19 (19 %)

и возраст пациента, вариант реконструктивного материала, локализация опухолевого процесса, предшествующее лечение, число микрососудистых анастомозов и перфорантных сосудов в лоскуте, а также частота продолженного опухолевого процесса и метастазов в регионарные лимфатические узлы шеи. Для статистического анализа был использован критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

При анализе частоты послеоперационных осложнений в сравниваемых группах установлено, что при радикальных вмешательствах с реконструктивно-пластическим компонентом осложнения возникли у 50 (29 %) больных, тогда как в группе без реконструктивно-пластического компонента – в 19 (19 %) случаях (табл. 4), различия не являются значимыми ($p > 0,05$). Большая часть осложнений в группе с реконструктивно-пластическим этапом специфична для таких операций и связана с использованием различных лоскутов и выполнением микрососудистого этапа, чего не было у больных контрольной группы. В группе стандартных методик без реконструктивно-пластического компонента чаще возникал диастаз швов (в 13%), что, на наш взгляд, связано с повышенным натяжением местных тканей при закрытии обширных дефектов.

При анализе факторов, влияющих на частоту осложнений после операций с реконструктивно-пластическим компонентом, установлено, что пол и возраст больного существенно не влияли на частоту возникновения осложнений. Так, у женщин осложнения были отмечены в 28 % случаев, а у мужчин – в 31 % случаев ($p > 0,05$). В группе больных моложе 50 лет осложнения отмечались в 19/56 (34 %) случаях. В группе больных 50 лет и старше осложнения зафиксированы в 29/93 (31 %) случаях ($p > 0,05$). Таким образом, различия по частоте послеоперационных осложнений в зависимости от пола и возраста не являются значимыми.

Установлено, что при использовании ротированных лоскутов послеоперационные осложнения возникли у 7/50 (14 %) больных, свободных ревааскуляризованных лоскутов – у 43/122 (35 %) пациентов, различия статистически значимые ($p < 0,05$). При сравнении результатов операций с применением различных методик выявлено отсутствие существенных различий в частоте осложнений при использовании мягкотканых и костно-мягкотканых свободных ревааскуляризованных лоскутов. Так, при выполнении 71 реконструктивной операции с использованием свободных мягкотканых ревааскуляризованных лоскутов осложнения возникли в 26 (36,5 %) случаях. При выполнении 51 реконструктивной операции с использованием свободных ревааскуляризованных костно-мягкотканых лоскутов

осложнения были отмечены в 18 (35 %) наблюдениях ($p > 0,05$).

Также была проанализирована частота осложнений в зависимости от используемого лоскута. При использовании малоберцового лоскута осложнения были зафиксированы в 15/45 (30 %) случаях, применении переднебокового лоскута бедра – в 13/35 (37 %), лучевого лоскута – в 8/22 (36,5 %) наблюдениях. Выяснилось, что при использовании различных свободных ревааскуляризованных лоскутов значимых различий в частоте возникновения осложнений нет ($p > 0,05$). При использовании пекторального лоскута осложнения возникли в 3 случаях из 26 выполненных операций – 11,5 %, при использовании подбородочного лоскута – в 4 случаях из 24 операций – 16,5 %. Данные различия также не являются значимыми ($p > 0,05$).

Из 58 реконструктивно-пластических операций на верхней и нижней челюстях послеоперационные осложнения развились в 23 случаях, т.е. частота осложнений в данной группе составляет 39,6 %. При выполнении остальных 114 реконструктивно-пластических операций (не связанных с восстановлением верхней и нижней челюсти) осложнения возникли в 27 (23,7 %) случаях. Статистически значимо чаще осложнения возникали при реконструкции верхней и нижней челюсти ($p < 0,05$).

Была проанализирована частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от вида предшествующего лечения. Из 37 пациентов, ранее получивших курс лучевой терапии, у 10 (27 %) зафиксированы различные осложнения. Из 49 больных, которым ранее проводилась химиолучевая терапия, в 18 (37 %) случаях отмечены различные осложнения. Из 28 больных, ранее получивших комбинированное лечение с использованием лучевой терапии и хирургического лечения, в 9 (32%) случаях возникли осложнения. Значимых различий в частоте послеоперационных осложнений в зависимости от предшествующего лечения не выявлено ($p > 0,05$). Минимальная частота осложнений отмечена при отсутствии предшествующего лечения – 22 % (10 осложнений после 46 операций).

Также была проанализирована связь количества микрососудистых анастомозов с возникновением послеоперационных осложнений. Установлено, что увеличение числа анастомозов не приводит к снижению частоты осложнений. Так, при наложении 2 анастомозов (1 артериальный и 1 венозный) осложнения наблюдались у 29/79 (37 %) больных. При наложении 3 микрососудистых анастомозов (1 артериальный и 2 венозных) осложнения возникли у 14/40 (35 %) пациентов ($p > 0,05$).

Проанализирована связь выбора перфорантного лоскута с возникновением послеоперационных осложнений. При наличии 1 перфорантного сосуда в лоскуте осложнения возникли после 13/35 (37 %)

операций, при наличии 2 перфорантных сосудов – после 9/35 (26 %) хирургических вмешательств. Увеличение перфорантных сосудов до 3 послужило причиной осложнений в 50 % случаев (в 3 из 6 операций). Был сделан вывод, что оптимальное число перфорантных сосудов 2. Однако ввиду малого количества наблюдений с использованием лоскутов с 3 перфорантными сосудами утверждать о росте частоты осложнений с увеличением количества перфорантных сосудов нельзя, так как различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Частота возникновения местного рецидива и метастазов в регионарные лимфатические узлы в группе с реконструктивно-пластическим этапом была значимо ниже – 33 (19 %), чем при операциях без реконструктивно-пластического компонента – 32 (32 %) случая ($p < 0,05$). Однако мы считаем, что выполнение реконструктивных операций не влияет на частоту рецидивов, и данное наблюдение может быть связано с отбором больных для реконструктивных операций либо с выполнением более обширных резекций.

Обсуждение

Выполнение реконструктивно-пластических операций у больных злокачественными опухолями головы и шеи способствует более полному и быстрому восстановлению утраченных функций и получению максимально приемлемого косметического результата. Однако, как и большинство хирургических пособий, реконструктивно-пластические операции сопряжены с определенными послеоперационными осложнениями. В ряде случаев данные осложнения могут быть как типичными для всех хирургических вмешательств, так и характерными только для реконструктивно-пластического лечения (частичный или полный некроз лоскута, тромбоз микрососудистых анастомозов, осложнения со стороны донорской области и др.). Данные осложнения при выполнении реконструктивных операций в области головы и шеи развиваются чаще, чем при реконструкции других областей тела. А.К. Wong et al. провели анализ 778 реконструктивных операций, выполненных пациентам с дефектами различных локализаций: голова и шея, молочная железа, конечности, туловище. В исследовании отмечена большая частота некрозов лоскутов при реконструкции в области головы и шеи (9,6 %), чем при других локализациях: конечности – 5,6 %; молочная железа – 4,9 %; туловище – 2,5 %. Авторы связали частоту некрозов лоскута с длительностью операции – при вмешательствах продолжительнее 625 мин осложнения наблюдались в 2 раза чаще [7]. С.А. Zender et al. при использовании 65 костных лоскутов при реконструкции полости рта у онкологических больных в 29 % случаев наблюдали развитие ранних (полный и частичный некроз лоскута – в 5 % и 6 % соответ-

ственно, раневые воспаления – в 15 %, гематомы – в 3 %) и в 29 % случаев поздних осложнений (воспаления, формирование свищей, остеомиелит) [8]. G.J. le Nobel et al. сообщают, что после микрохирургических реконструкций у больных ЗНО области головы и шеи частота послеоперационных осложнений составила 32,6 %, при этом полный и частичный некроз лоскутов наблюдались в 2 % и 1 % случаев соответственно. Следует отметить, что в большинстве наблюдений использовались мягкотканые лоскуты: лучевой – у 65 % (157 из 241), переднебоковой – у 36 % (87 из 241) больных. Авторы заключили, что курение, прием алкоголя, наличие сахарного диабета, заболевания периферических сосудов, инфаркт миокарда и ОНМК в анамнезе не увеличивают частоты осложнений [9]. В нашем исследовании частота всех послеоперационных осложнений при реконструктивно-пластических операциях составила 29 %.

По мнению ряда авторов, на частоту возникновения послеоперационных осложнений в большей мере влияет состояние красной крови как на дооперационном этапе, так и во время операции, а также время, затраченное на выполнение реконструктивно-пластической операции. В качестве наиболее важных факторов развития послеоперационных осложнений у больных опухолями головы и шеи рассматривается анемия (гематокрит меньше 39 % у мужчин и 36 % – у женщин). Наличие анемии до операции достоверно повышает риск послеоперационных осложнений до 27,2 % и послеоперационную летальность до 2,1 % по сравнению с пациентами, имеющими нормальные показатели гематокрита (осложнения – 19,8 % и летальность – 0,5 %) [10].

Немаловажную роль играет выбор типа лоскута, который основывается на разнородности реципируемых тканей и протяженности дефекта [11]. Для восстановления дефектов области головы и шеи могут быть выбраны мягкотканые лоскуты или мягкоткано-костные лоскуты (кожно-костный, кожно-костно-мышечный). Большие по протяженности дефекты с резекцией костных структур требуют достаточно больших мягкотканых лоскутов с костным компонентом, которые могут быть получены только в свободном ревааскуляризованном варианте. В противоположность этому при восстановлении небольших мягкотканых дефектов, без резекции костных структур, с успехом могут быть использованы ротированные лоскуты (лоскуты на ножке). Также на выбор метода реконструкции влияют предшествующее лечение и сопутствующая патология. Наличие рубцово-измененных тканей в результате предшествующего лечения ставит под сомнение использование ротированных лоскутов с области шеи. Больных с тяжелой сопутствующей патологией, значительным дефицитом массы тела, выраженной опухолевой интоксикацией

выполнение одномоментных реконструктивно-пластических операций может привести к тяжелым соматическим осложнениям и увеличить риск летального исхода. На наш взгляд, для данной категории больных показано выполнение отсроченных реконструктивных операций после коррекции сопутствующей патологии и стабилизации всех жизненно важных функций.

В результате нашего исследования выявлены факторы, повышающие риск развития осложнений после реконструктивно-пластических операций:

– тип лоскута – использование ротированных лоскутов с меньшей вероятностью приводит к возникновению осложнений, чем свободных ре-васкуляризованных лоскутов (14 % и 35 % соответственно) ($p < 0,05$), в связи с этим, при равных ожидаемых функциональных и косметических результатах, предпочтение нужно отдать регионарным (ротированным) лоскутам;

– локализация опухолевого процесса – частота осложнений при реконструктивно-пластических операциях по поводу ЗНО верхней и нижней челюстей выше (39,6 %), чем при других злокачественных опухолях в области головы и шеи (23,7 %) ($p < 0,05$), что связано с более сложным этапом реконструкции при данной локализации;

– предшествующее лечение, наличие которого повышает вероятность осложнения; у больных, ранее получавших химиолучевое лечение, частота послеоперационных осложнений составила 37 % ($p > 0,05$); при реконструктивных операциях у данной категории пациентов следует особое внимание уделять тщательному гемостазу, использовать

реконструктивный материал достаточного объема для закрытия послеоперационного дефекта без натяжения, избегать выполнения сложных одномоментных реконструктивных операций с использованием протяженного костного компонента (при возможности показано выполнение отсроченной реконструкции), тщательно отбирать больных с учетом ожидаемого онкологического результата;

– число анастомозов и перфорантных сосудов в лоскуте – увеличение количества микрососудистых анастомозов и перфорантных сосудов в лоскуте не приводит к снижению частоты осложнений ($p > 0,05$); оптимальное число перфорантных сосудов и количества микрососудистых анастомозов – 2. Следует отметить, что ввиду малого числа применения лоскутов с 3 перфорантными сосудами утверждение об увеличении частоты осложнений с увеличением количества перфорантных сосудов не может быть статистически достоверным.

Заключение

Основной целью реконструктивных операций является повышение качества жизни прооперированных пациентов. Однако внедрение реконструктивно-восстановительных методик в комбинированное лечение больных опухолями головы и шеи неразрывно связано с развитием специфических послеоперационных осложнений. Знание факторов, оказывающих значимое влияние на риск развития послеоперационных осложнений реконструктивно-пластических операций, дает возможность эффективно проводить мероприятия по их профилактике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинского В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. 239 p. (in Russian)].
2. Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Мухамедов М.Р., Шишкин Д.А., Чижевская С.Ю., Сыркашев В.А., Штин В.И., Кульбакин Д.Е. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивно-пластическими оперативными вмешательствами. Вопросы онкологии. 2015, 61(4). 602–606. [Choinzonov E.L., Novikov V.A., Mukhamedov M.R., Shishkin D.A., Chizhevskaya S.Yu., Syrkashev V.A., Shtin V.I., Kulbakin D.E.. Combined treatment for malignant tumors of head and neck with reconstructive-plastic surgery. Problems in Oncology. 2015, 61(4). 602–606. (in Russian)].
3. Hanazono M.M. Reconstructive Surgery for Head and Neck Cancer Patients. Adv Med. 2014; 2014: 795483. doi: 10.1155/2014/795483.
4. Shah J.P., Patel S.G., Singh B., Richard J.W. Head and Neck Surgery and Oncology. Elsevier; 2020; 859 p.
5. Vallur S., Dutta A., Arjun A.P. Use of Clavien-Dindo classification system in assessing head and neck surgery complications. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Mar; 72(1): 24–29. doi: 10.1007/s12070-019-01718-7.
6. Alcázar Sánchez-Elvira L., Bacian Martínez S., Del Toro Gil L., Gómez Tello V. Postoperative management in the Intensive Care Unit of

head and neck surgery patients. Med Intensiva. 2020; 44(1): 46–53. doi: 10.1016/j.medint.2019.05.004.

7. Wong A.K., Joanna Nguyen T., Peric M., Shahabi A., Vidar E.N., Hwang B.H., Niknam Leilabadi S., Chan L.S., Urata M.M. Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database. Microsurgery. 2015 Jan; 35(1): 6–12. doi: 10.1002/micr.22223.

8. Zender C.A., Mehta V., Pittman A.L., Feustel P.J., Jaber J.J. Etiologic causes of late osteocutaneous free flap failures in oral cavity cancer reconstruction. Laryngoscope. 2012 Jul; 122(7): 1474–9. doi: 10.1002/lary.23326.

9. le Nobel G.J., Higgins K.M., Enepekides D.J. Predictors of complications of free flap reconstruction in head and neck surgery: Analysis of 304 free flap reconstruction procedures. Laryngoscope. 2012 May; 122(5): 1014–9. doi: 10.1002/lary.22454.

10. Abt N.B., Tarabanis C., Miller A.L., Puram S.V., Varvares M.A. Preoperative anemia displays a dose-dependent effect on complications in head and neck oncologic surgery. Head Neck. 2019; 41(9): 3033–40. doi: 10.1002/hed.25788.

11. Kruse A.L., Luebbers H.T., Grätz K.W., Obwegeser J.A. Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review. Microsurgery. 2010; 30(3): 242–8. doi: 10.1002/micr.20758.

Поступила/Received 14.05.2020
Принята в печать/Accepted 23.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кульбакин Денис Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kulbakin_d@mail.ru. SPIN-код: 3898-9456. AuthorID (РИНЦ): 557916. Researcher ID (WOS): D-1151-2012.

Чойнзонов Евгений Лхаматренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Мухамедов Марат Рафкатович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6780-1498. Researcher ID (WOS): D-1152-2012. AuthorID (РИНЦ): 390676.

Кононова Людмила Александровна, студентка 3 курса, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5406-3747. Researcher ID (WOS): AAL-6513-2020.

Хавкин Николай Михайлович, кандидат медицинских наук, врач отделения анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Алексеев Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1264-5536. Researcher ID (WOS): H-1383-2018. ORCID: 0000-0001-7552-2848.

Менькова Екатерина Николаевна, аспирант отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Кульбакин Денис Евгеньевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Чойнзонов Евгений Лхаматренович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мухамедов Марат Рафкатович: разработка концепции научной работы

Кононова Людмила Александровна: статистическая обработка, составление черновика рукописи

Хавкин Николай Михайлович: разработка концепции научной работы

Алексеев Владимир Александрович: статистическая обработка, составление черновика рукописи

Менькова Екатерина Николаевна: статистическая обработка, составление черновика рукописи

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-00038).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Denis E. Kulbakin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012.

Evgeny L. Choynzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Marat R. Mukhamedov, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

Lyudmila A. Kononova, Student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAL-6513-2020.

Nikolai M. Khavkin, MD, PhD, Physician, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

Vladimir A. Alekseev, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-1383-2018. ORCID: 0000-0001-7552-2848.

Ekaterina N. Menkova, MD, Postgraduate, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Denis E. Kulbakin: study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Evgeny L. Choyzonov: analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Marat R. Mukhamedov: study conception and design.

Lyudmila A. Kononova: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Nikolai M. Khavkin: study conception and design.

Vladimir A. Alekseev: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Ekaterina N. Menkova: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Funding

The study was carried out with a grant from the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00038).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-62-73
УДК: 618.11-006.6-092.18-08:615.28];577.21

Для цитирования: Генинг С.О., Ризванов А.А., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Гафурбаева Д.У., Рахматуллина А.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П. Взаимосвязь уровней воспалительных цитокинов крови и числа циркулирующих опухолевых клеток с ответом на стандартную химиотерапию у больных раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 62–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-62-73

For citation: Gening S.O., Rizvanov A.A., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Gafurbaeva D.U., Rakhmatullina A.R., Antonееva I.I., Gening T.P. Relationship between the blood levels of inflammatory cytokines and the number of circulating tumor cells with response to standard chemotherapy in patients with ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 62–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-62-73

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ И ЧИСЛА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ОТВЕТОМ НА СТАНДАРТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

С.О. Генинг¹, А.А. Ризванов², Т.В. Абакумова¹, Д.Р. Долгова¹,
Д.У. Гафурбаева², А.Р. Рахматуллина², И.И. Антонеева^{1,3}, Т.П. Генинг¹

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия¹

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. E-mail: sgening@bk.ru¹

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия²

Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18²

ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия³

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90³

Аннотация

Введение. Сывороточные хемокины – медиаторы воспаления, роль которых доказана в возникновении и прогрессировании злокачественных опухолей ряда локализаций. Продуцируясь лейкоцитами, стволовыми, опухолевыми и эндотелиальными клетками, хемокины контролируют их движение и позиционирование. Хроническое воспаление лежит в основе прогрессирования рака яичников (РЯ), и это повышает вероятность стимулирования или блокирования хемокинами прогрессирования опухоли. **Целью исследования** было изучение взаимосвязи уровней воспалительных цитокинов крови и числа циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с ответом на стандартную химиотерапию у больных РЯ. **Материал и методы.** У пациенток с первичным РЯ до и после 2–4 курсов химиотерапии (ХТ) и пациенток с доброкачественными опухолями яичников (контроль) в сыворотке крови уровни CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8 и CX3CL1 оценивали методом мультиплексного анализа xMAP. Количество ЦОК (популяция CD45-/Ersam+/CK+) определяли на проточном цитометре. Пациентки с РЯ были разделены на 3 группы по критерию платиночувствительности согласно GCJG 4th, было определено время до прогрессирования (PFI). **Результаты.** Установлено, что уровень CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8 и CX3CL1 при РЯ значимо не отличался от такового в контроле, отрицательно коррелировал с возрастом (за исключением уровня CCL2). Химиотерапия значимо повышала уровень CCL2 в группе рефрактерного РЯ; CCL3 – в группе чувствительного РЯ, CCL4 – в группах резистентного и чувствительного РЯ, CXCL8 – повышала в группах с резистентным и чувствительным РЯ и снижала в группе рефрактерного РЯ. Количество ЦОК у больных с РЯ значимо выше, чем в контроле. После ХТ снижение количества ЦОК достоверно коррелировало со снижением уровня CX3CL1 в группах рефрактерного и чувствительного РЯ. Максимальная продолжительность периода без прогрессирования отмечена при повышении уровней CCL3, CXCL8, снижении уровня CCL4 и неизменном уровне CX3CL1. **Выводы.** Уровни CCL2, CCL3, CCL4 и IL-8 значимо не различаются у больных РЯ и группы контроля. Уровни изученных хемокинов и количество ЦОК изменялись в группах с различной чувствительностью опухоли к ХТ. При платиночувствительном РЯ наблюдаются значимые корреляции количества ЦОК и уровня CX3CL1 в сыворотке крови до лечения.

Ключевые слова: рак яичников, циркулирующие опухолевые клетки, химиотерапия, платинорезистентность, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, CX3CL1.

RELATIONSHIP BETWEEN THE BLOOD LEVELS OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND THE NUMBER OF CIRCULATING TUMOR CELLS WITH RESPONSE TO STANDARD CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

S.O. Gening¹, A.A. Rizvanov², T.V. Abakumova¹, D.R. Dolgova¹,
D.U. Gafurbaeva², A.R. Rakhmatullina², I.I. Antoneeva^{1,3}, T.P. Gening¹

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia¹
42, Leo Tolstoy St., 432017, Ulyanovsk, Russia. E-mail: sgening@bk.ru¹
Kazan Federal University, Kazan, Russia²
18, Kremlevskaya St., 420008, Kazan, Russia²
Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia³
90, 12 September St., 432017, Ulyanovsk, Russia³

Abstract

Introduction. Serum chemokines are inflammatory mediators, which role is shown in the occurrence and progression of a number of malignant tumors. Produced by white blood cells, stem cells, tumor and endothelial cells, chemokines control their movement and positioning. Chronic inflammation underlies the progression of ovarian cancer (OC). This increases the likelihood of chemokines stimulating or blocking tumor progression. **The aim of the study** was to evaluate the relationship between the blood levels of inflammatory cytokines in blood and the number of circulating tumor cells (CTCs) with the response to standard chemotherapy (CT) in patients with cancer. **Material and Methods.** In patients with primary OC before and after 2–4 courses of chemotherapy and in patients with benign ovarian tumors (as a control), serum levels of CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8 and CX3CL1 were evaluated by multiplex xMAP analysis. The amount of CTCs (population CD45-/Epcam+/CK+) was determined using a flow cytometer. Patients with ovarian cancer were divided into 3 groups according to the platinum sensitivity criterion of GCJG 4th, and progression-free interval (PFI) was determined. **Results.** It was found that the levels of CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, and CX3CL1 in case of OC did not significantly differ from that in the control, strongly negatively correlated with age (except for the CCL2 level). CT significantly increased the level of CCL2 in the group of refractory OC; of CCL3 – in the group of sensitive OC, of CCL4 – in the groups of resistant and sensitive OC, and CXCL8 level increased in the groups with resistant and sensitive OC and decreased in the group of refractory OC. The number of CTCs in patients with OC was significantly higher than in the control. After CT, a decrease in the amount of CTCs strongly and significantly correlated with a decrease in the level of CX3CL1 in the groups of refractory and sensitive OC. The maximum PFI occurred with an increase in serum levels of CCL3, CXCL8, a decrease in CCL4 and a constant level of CX3CL1. **Conclusion.** Thus, no significant differences in the levels of CCL2, CCL3, CCL4, and IL-8 between patients with OC and control groups were found. The levels of chemokines studied and the amount of CTCs differed in the groups divided by the tumor sensitivity to CT. We observed significant correlations between the amount of CTCs and the level of CX3CL1 in the group of platinum-sensitive OC.

Key words: Ovarian cancer, circulating tumor cells, chemotherapy, platinum resistance, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, CX3CL1.

Введение

Рак яичников (РЯ) является высоко летальным злокачественным новообразованием вследствие отсутствия специфических симптомов и биомаркеров для своевременной диагностики. Хроническое воспаление лежит в основе прогрессирования РЯ, и это повышает вероятность того, что хемокины, участвующие в воспалительном процессе, могут стимулировать или блокировать прогрессирование опухоли. Растворимые воспалительные медиаторы участвуют в возникновении и прогрессировании злокачественных опухолей ряда

локализаций [1]. При этом не только воспаление вызывает рак, но и рак вызывает воспаление, поскольку опухоль продуцирует *de novo* медиаторы воспаления, хемокины и их рецепторы. В основе воспалительных реакций, вызываемых опухолью, лежит ряд механизмов. В первую очередь это выделение опухолевыми и стромальными клетками хемоаттрактантов, которые привлекают макрофаги и нейтрофилы [2]. Эти клетки продуцируют хемокины, усиливающие воспалительный ответ. Хемокины – это группа небольших белков, имеющих свои рецепторы на клеточной мембране, которые

контролируют движение и позиционирование лейкоцитов, стволовых и эндотелиальных клеток. Хемокины делят на группы: С, СС, СХС и СХЗС. При этом хемокиновые лиганды могут связываться с несколькими различными хемокиновыми рецепторами. Согласно современным представлениям, система хемокинов – жестко регулируемая сложная система с временным и пространственным контролем. Экспрессия хемокинов опухолевыми клетками яичников контролируется на уровне регуляции транскрипции, посттранскрипционной регуляции и регуляции стабильности мРНК, трансляции мРНК и механизмов, регулирующих внутриклеточное хранение, высвобождение и транспорт цитокинов [3]. СС-хемокины представляют основные аттрактанты предшественников моноцитов и макрофагов к микроокружению опухоли. Хемокины этого семейства синтезируются моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и лимфоцитами. Праймированные воздействием опухолевых клеток НК-клетки продуцируют высокие уровни CCL3 и CCL4, которые в дальнейшем способствуют привлечению иммунных эффекторов в опухоль [4]. Секреция опухолевыми клетками СС-хемокинов, особенно CCL2, способствует росту и распространению опухоли [5]. Исследования с участием хемокинов *in vitro* и *in vivo* идентифицировали CCL3 в качестве основного медиатора, связывающего неопластический эпителий и периферические ткани [5]. CCL3 и CCL4 также принадлежат к семейству СС-хемокинов. Пристальное внимание исследователей привлекает CCL5 – представитель этого же семейства. Существует мнение, что CCL5 является протуморогенным хемокином, однако роль его и его рецепторов при РЯ не представляется определенной [6]. Внутрибрюшинные метастазы являются частым явлением и связаны с плохим прогнозом при РЯ. Их образование предполагает, что в брюшной полости секретируются факторы, направляющие метастатические опухолевые клетки яичника в соответствующие ниши для формирования метастазов. Показано, что CXCL-8 является ключевым хемокином в метастатическом распространении опухолевых клеток яичников в брюшной полости [7]. CXCL8/IL-8 секретируются многими типами клеток после их стимуляции: эндотелиальными клетками, Т-лимфоцитами, макрофагами, опухолевыми клетками. Особенностью экспрессии гена CXCL8 является ее быстрая активация. CXCL8 реализует своё действие, связываясь с рецепторами CXCR1 и CXCR2. При действии CXCL8 на нейтрофилы *in vitro* повышается уровень внутриклеточного Ca²⁺, высвобождаются азурофильные и содержащие матриксную металлопротеиназу (ММП)-9 гранулы, происходит респираторный взрыв, изменяется форма нейтрофилов [8]. Действуя на рецепторы CXCR2 на мезенхимальных стволовых клетках, CXCL-8 увеличивает уровень их миграции и за-

пускает в них синтез и секрецию проангиогенных факторов, в том числе васкулоэндотелиальный фактор роста [9]. Fractalkine/CX3CL1 – единственный член подкласса СХЗС хемокинов, который имеет растворимую и мембраносвязанную форму. Экспрессируется в месте воспаления, привлекает и активирует НК-клетки, что приводит в дальнейшем к лизису соседних эндотелиальных клеток. Помимо НК-клеток, CX3CL1 проявляет хемотаксическую активность для моноцитов и Т-клеток, действует как молекула адгезии к лейкоцитам и усиливает экстравазацию лейкоцитов. В обзоре F. Marchesi et al. (2010) показана экспрессия CX3CL1 на различных опухолевых клетках, а его рецептор CX3CR может содействовать метастазированию. В то же время показано, что CX3CL1 обладает активностью подавления опухолей на различных моделях подкожной имплантации у мышей. Высокая экспрессия CX3CL1 – маркер лучшего прогноза у больных колоректальным раком [10].

Появляется все больше доказательств того, что экспрессия хемокинов опухолевыми клетками модулирует не только развитие рака, но и чувствительность к химиотерапии (ХТ) [11]. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) могут становиться источником будущих метастазов; они проникают в кровеносное русло, где могут находиться в виде единичных клеток и кластеров. В органе-мишени ЦОК могут находиться в состоянии покоя, длительность которого определяется в том числе и свойствами микроокружения. При этом ЦОК не только дают начало отдаленным метастазам, но, самообсеменяя опухоль, инициируют экспансию более агрессивного клона. При ряде локализаций опухоли, в том числе при РЯ, описан феномен эпителиальной пластичности, объясняющий существование различных фенотипов ЦОК, более или менее агрессивных в зависимости от состояния эпителиально-мезенхимального перехода и наличия стволовых признаков [12]. В кровотоке и микроокружении опухоли ЦОК взаимодействуют с хемокинами – основными участниками в процессе хемотаксиса, обеспечивающего ангиогенез, инвазию метастазирование и уклонение опухоли от контроля иммунной системы.

Цель исследования – изучение взаимосвязи уровней воспалительных цитокинов крови и числа ЦОК с ответом на стандартную химиотерапию (ХТ) у больных РЯ.

Материал и методы

В исследование включены 46 пациенток с первичным верифицированным РЯ I–IV стадии по FIGO в возрасте 50–70 лет (медиана – 62 года), проходивших лечение в гинекологическом отделении Областного клинического онкологического диспансера г. Ульяновска в 2018–19 гг. (табл. 1). Критериями включения в исследование были:

Таблица 1/Table 1

Клинические характеристики больных раком яичников
Clinical characteristics of ovarian cancer patients

Клиническая характеристика/Clinical characteristics	Число пациенток/Number of patients
Возраст/Age	
Репродуктивный период/Reproductive period	6
Постменопауза/Postmenopause	40
Стадия FIGO/FIGO stage	
I	4
II	2
III	29
IV	11
Стадия T/Stage T	
T1	4
T2	2
T3	40
Стадия N/Stage N	
Nx	16
N0	11
N1	19
Стадия M/Stage M	
M0	36
M1	10
Гистологический подтип/Histological subtype	
Серозный/Serous	20
Муцинозный/Mucinous	3
Эндометриоидный/Endometrioid	2
Светлоклеточный/Clear cell	3
Недифференцированный/Undifferentiated	3
Не определялся из-за CRS 3/Not determined due to CRS 3	3
Не получен гистоанализ (цитологическая верификация)/ Histological analysis not obtained (cytological verification)	12
Режим химиотерапии/Chemotherapy regimen	
Неoadъювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy	34
Адъювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy	12
Циторедуктивная операция/Cytoreductive surgery	
Проводилась/Was performed	31
Не проводилась/Was not performed	15

отсутствие острых заболеваний любой этиологии, хронических инфекционных заболеваний, отсутствие хирургических вмешательств в предшествующие 12 мес и синхронно развивающихся злокачественных опухолей. В группу сравнения вошли 16 пациенток, получавших хирургическое лечение по поводу доброкачественных опухолей яичников в возрасте 40–60 лет (медиана – 55 лет) без онкологически отягощенного анамнеза. Письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) получено от всех участниц исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол № 3 от 15.03.2017).

Образцы плазмы крови забирали до получения пациенткой какого-либо специального противоопухолевого лечения и после 2–4 курсов платиносодержащей ХТ по схеме TP (карбоплатин AUC6 +

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 нед) в адъювантном либо неoadъювантном режиме. У пациенток, получавших неoadъювантную терапию, второй забор крови производили до циторедуктивной операции. Решение об использовании режима ХТ принимали исходя из возможности проведения оптимальной циторедукции при первичной диагностике. Контроль эффективности неoadъювантной химиотерапии осуществлялся по клиническим, ультразвуковым параметрам, МРТ малого таза и динамике опухолевого маркера СА-125 в сыворотке крови. Хирургическое лечение включало гистерэктомия с двухсторонней сальпингоофорэктомией и оментэктомией. Получение образцов от контрольной группы производилось однократно до хирургического лечения. Все пациентки с РЯ бы разделены на 3 группы по критерию длительности бесплатинового интервала до прогрессирования болезни в соответствии с

рекомендациями GCJG 4th: платинорезистентный РЯ (прогрессирование во время и менее чем через 4 нед после окончания ХТ; платинорезистентный РЯ (ранний рецидив – менее чем через 6 мес после проведения последнего курса ХТ) и платиночувствительный РЯ (рецидив более чем через 6 мес); было определено время до прогрессирования с момента включения в исследование (progression-free interval – PFI).

В исследовании произведен подсчет количества ЦОК методом проточной цитометрии с использованием тройной флуоресцентной метки на приборе Cytoflex S (Beckman Coulter, США). Из 7,5 мл стабилизированной цитратом натрия крови выделялась моноклеарная фракция клеток методом центрифугирования на градиенте фиколла (плотность 1,077 см³) [13, 14]. После выделения моноклеарные клетки дважды отмывались фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (ФСБ-Д). Окрашивание клеток выполняли следующим образом: в 1,5-мл пробирках образцы клеток ресуспендировали в ФСБ-Д с содержанием 1 % фетальной бычьей сыворотки с плотностью 1×10^6 клеток в 100 мкл. В пробирки с образцами вносили по 5 мкл моноклональных антител к CD45, EpCAM (CD326) (BioLegend, США) и к цитокератинам (CK pan) (SigmaAldrich, США), меченных FITC, Pe-Cy7 и PE соответственно, и инкубировали в течение 40 мин при 4 °C в темноте. По истечении времени инкубации в пробирки вносили двойной объем ФСБ-Д с содержанием 1 % фетальной бычьей сыворотки и осаждали клетки центрифугированием 5 мин при 400 g. Супернатант сливали и ресуспендировали клетки в 100 мкл ФСБ-Д для дальнейшего анализа на приборе.

Обработка результатов проводилась с помощью программы CytExpert Software. Анализировали не менее 100 000 событий в секторе живых клеток моноклеарной фракции. Для разделения лейкоцитарных фракций крови и атипичных клеток нелейкоцитарной природы использовали дискриминацию по уровню связывания с CD45. Отрицательную по данному признаку популяцию использовали для дальнейшего анализа. Подсчет количества ЦОК производили по графику распределения интенсивности связывания антител к EpCAM и СК. За ЦОК была принята популяция CD45-отрицательных, EpCAM и СК-положительных клеток (CD45-/EpCAM+/СК+) [15].

Хемокиновый профиль сыворотки крови: уровни CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8 и CX3CL1 оценивали методом мультиплексного анализа на анализаторе Biorplex®200™ (Bio-Rad) технологии xMap Lumiplex с использованием набора Milliplex (HCYT MAG-60K-PX41) (Merck KGaA, Germany) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Оценку нормальности распределения выборки проводили по критерию Шапиро–Уилка. Связь между клиническими и молекулярными параме-

трами анализировалась с использованием One-way ANOVA и корреляционных связей по Спирмену, для оценки различий между независимыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки различий у больных РЯ до и после ХТ использовали критерий Вилкоксона. Для оценки PFI больных РЯ использовали критерий Каплан–Майера (Statistica 13.0). Статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты

В результате исследования установлено, что сывороточный уровень CCL2, экспрессия которого показана для РЯ [16], значимо не отличается у больных РЯ и пациенток с доброкачественными опухолями яичников до лечения (рис. 1), не коррелирует с возрастом пациенток и с наличием у них асцита. При этом уровень CCL2 в сыворотке значимо повышается после ХТ в группе рефрактерного РЯ и положительно коррелирует с уровнем СА-125 ($r=0,638$, $p<0,05$) (табл. 2).

К семейству СС-хемокинов принадлежат также CCL3 и CCL4. В нашем исследовании сывороточный уровень CCL3 при первичной диагностике значимо не отличается от такого при доброкачественных опухолях яичников (рис. 1), не коррелирует с наличием асцита, уровнем СА-125. Уровень CCL3 достоверно повышается после ХТ в группе чувствительного РЯ (табл. 2). Также установлена отрицательная средней силы корреляция уровня CCL3 с возрастом пациентки ($r=-0,443$, $p=0,054$).

Сывороточный уровень CCL4 в нашей выборке значимо не отличается при РЯ от такого при доброкачественных опухолях яичников до лечения (рис. 1), достоверно повышается после 3 курсов первой линии платиносодержащей ХТ в группе платинорезистентного и платиночувствительного РЯ (табл. 2), не коррелирует с наличием асцита и уровнем СА-125. Однако уровень этого хемокина в целом отрицательно коррелирует с возрастом ($r=-0,491$, $p=0,032$).

Нами установлено, что сывороточный уровень CXCL8 у первичных больных РЯ значимо не отличается от такого при доброкачественных опухолях яичников до лечения (рис. 1), однако на фоне платиносодержащей ХТ уровень CXCL8 значимо снижается в группе с рефрактерным РЯ и достоверно повышается у пациенток с резистентным РЯ и чувствительным РЯ (табл. 2). Уровень CXCL-8 значимо отличается в группах с различной чувствительностью к платиносодержащей ХТ ($p=0,020$), не коррелирует с наличием асцита, с уровнем СА-125 и отрицательно коррелирует с возрастом ($r=-0,625$, $p=0,016$).

Мы наблюдали значимое снижение по сравнению с контролем уровня CX3CL1 до начала ХТ в группе с рефрактерным РЯ ($p=0,009$); с резистентным РЯ ($p=0,005$) и в группе с чувствительным РЯ ($p=0,014$). После ХТ уровень сывороточного CX3CL1 значимо

снижается в группе платиночувствительного РЯ (табл. 2). При этом корреляция с возрастом отрицательная ($r=-0,604$, $p=0,015$); с СА125 – положительная средней силы ($r=0,479$, $p=0,023$).

Весьма любопытная ситуация с уровнем CX3CL1 у пациенток с асцитом. До ХТ уровень CX3CL1 у пациенток с асцитом значимо выше, чем у больных без асцита ($p=0,00047$). После

ХТ уровень CX3CL1 у пациенток с асцитом еще возрастает, а у больных без асцита резко падает ($p=0,0001$).

В нашем исследовании количество ЦОК у пациенток с РЯ было значимо выше, чем у больных с доброкачественными опухолями яичников до лечения (2,5 (04,00)), как до ($p=0,001$), так и после ($p=0,001$) 24 курсов платиносодержащей ХТ. При этом разли-

Таблица 2/Table 2

Сывороточный уровень хемокинов у больных раком яичников с различной чувствительностью к платиносодержащей химиотерапии

Serum chemokine levels in ovarian cancer (OC) patients with different sensitivity to platinum-containing chemotherapy

Показатели/ Indicators	Медиана/Median (LQ-UQ)					
	Платинорефрактерный РЯ / Platinum-refractory OC (n=10)		Платинорезистентный РЯ/ Platinum-resistant OC (n=20)		Платиночувствительный РЯ/ Platinum-sensitive OC (n=16)	
	До ХТ/ Before CT	После ХТ/ After CT	До ХТ/ Before CT	После ХТ/ After CT	До ХТ/ Before CT	После ХТ/ After CT
CCL2/MCP-1	297,55 (284,36–397,39)	487,29 (388,94–522,14)	332,00 (246,50–554,75)	310,84 (91,26–485,00)	335,13 (269,33–564,50)	347,50 (233,16–833,24)
p	0,038		0,490		0,780	
CCL3/MIP-1 α	5,42 (3,32–11,49)	5,5 (4,36–6,60)	3,77 (2,50–6,31)	4,340 (2,33–19,81)	4,78 (2,75–7,30)	8,55 (6,69–17,21)
p	0,684		0,678		0,017	
CCL4/MIP-1 β	32,77 (31,33–44,50)	39,72 (30,7941,03)	22,75 (4,01–37,75)	36,25 (24,77–45,55)	33,50 (25,75–54,56)	44,64 (36,31–60,72)
p	0,911		0,016		0,050	
CXCL8/IL-8	37,17 (31,61–70,58)	15,05 (9,50–17,05)	25,15 (6,90–42,36)	45,99 (10,29–110,96)	17,14 (11,28–40,51)	31,02 (27,81–32,25)
p	0,028		0,046		0,050	
CX3CL1/ Fractalkine	57,63 (8,90–103,93)	109,11 (70,39–136,99)	72,14 (8,41–108,67)	55,32 (5,66–110,23)	67,63 (28,88–92,04)	34,48 (9,61–54,56)
p	0,165		0,658		0,001	

Примечание: p – различия значимо отличаются по сравнению с показателями до ХТ.

Note: p – statistically significantly different compared with corresponding data before CT.

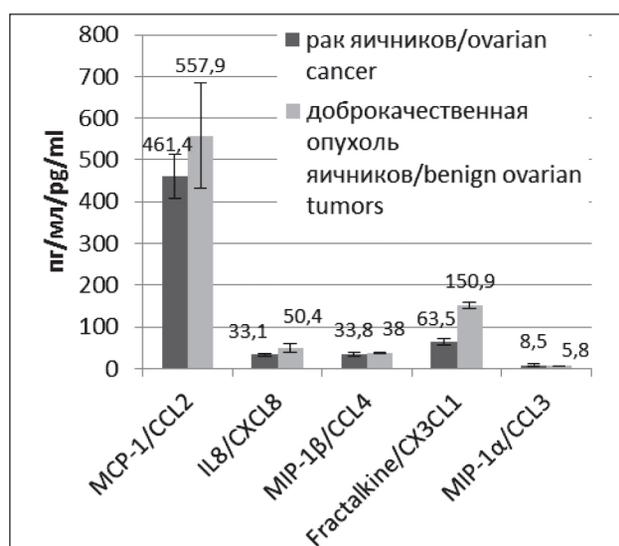


Рис. 1. Соотношение хемокинов в группе женщин при РЯ и при доброкачественной опухоли яичников
Fig. 1. The ratio of chemokines content in groups of women with ovarian cancer and benign ovarian tumors

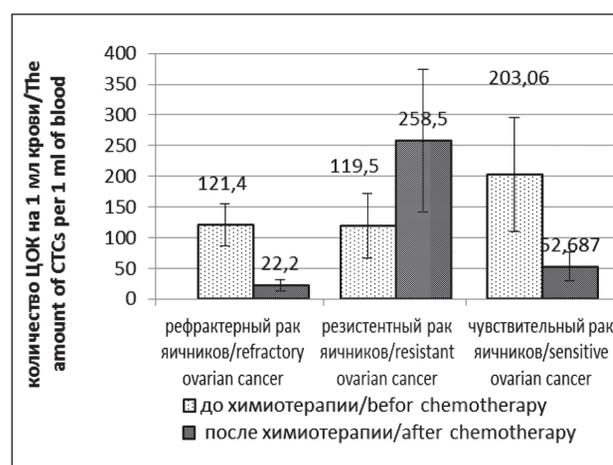


Рис. 2. Количество ЦОК у больных раком яичников с различной чувствительностью к платиносодержащей химиотерапии
Fig. 2. The amount of CTCs in patients with ovarian cancer with different sensitivity to platinum-containing chemotherapy

чие в целом в группе пациенток с РЯ до и после ХТ статистически не значимо ($p=0,831$) (рис. 2).

После ХТ количество ЦОК значимо снижено в группе платинорефрактерного РЯ ($p=0,028$). У пациенток с платинорезистентным РЯ количество ЦОК после ХТ существенно возрастает ($p=0,058$), а в группе с платиночувствительным РЯ не изменяется ($p=0,791$). Однако при построении графика зависимости выживаемости без прогрессирования от динамики числа ЦОК на фоне химиотерапии существенных различий не наблюдалось (рис. 3).

При этом значительные отрицательные корреляционные связи имеют место до ХТ между уровнем ЦОК и CX3CL1 при платиночувствительном РЯ ($r=-0,873$, $p=0,009$); уровнем ЦОК и CCL4 при платинорезистентном РЯ ($r=-0,728$, $p=0,011$). Положительные корреляционные связи имеют место между уровнем ЦОК и CX3CL1 после ХТ в группах резистентного ($r=0,681$, $p=0,035$) и чувствительного ($r=0,788$, $p=0,019$) РЯ.

При анализе динамики уровней хемокинов на фоне платиносодержащей ХТ с позиций продолжительности периода до прогрессирования было выявлено, что при повышении уровня CCL3 после 3 курсов ХТ PFI статистически значимо увеличивался и составлял в среднем 315 дней ($p=0,046$) (рис. 4). Период до прогрессирования при неизменном уровне CX3CL1 на фоне ХТ составлял в среднем 483 дня, что статистически значимо выше, чем при повышении и понижении содержания данного хемокина после 3 курсов ХТ ($p=0,047$) (рис. 5). Снижение уровня CCL4 было статистически значимо связано с увеличением безрецидивного периода до 348 дней ($p=0,037$) (рис. 6). При повышении уровня CXCL8 после 3 курсов ХТ период без прогрессирования (PFI) статистически значимо увеличивался и составлял 315 дней ($p=0,048$) (рис. 7).

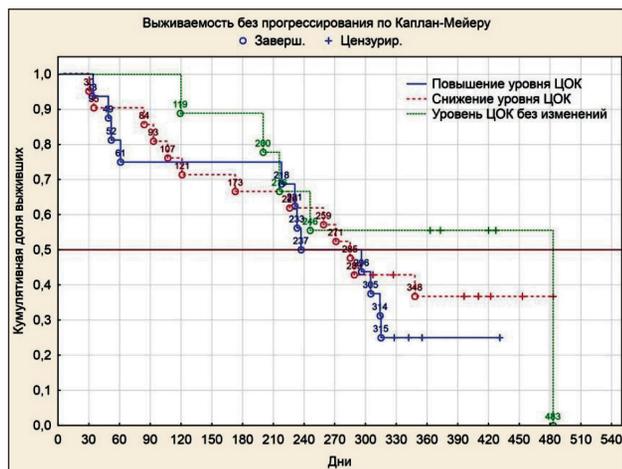


Рис. 3. Время до прогрессирования у больных РЯ после ХТ в зависимости от динамики изменения числа ЦОК
Fig. 3. Time to progression of patients with OC depending on CTC quantity change in repeated samples

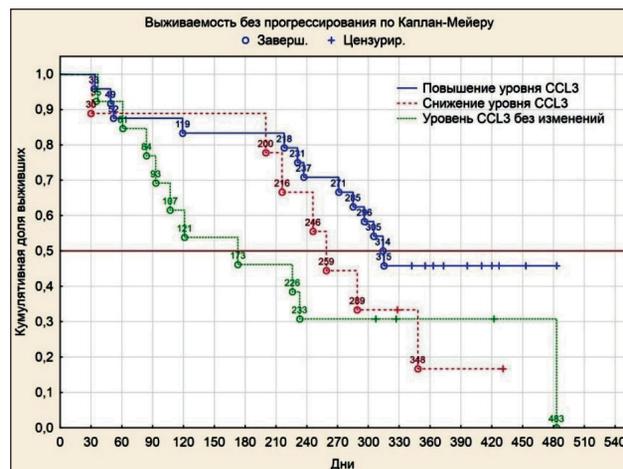


Рис.4. Время до прогрессирования у больных РЯ в зависимости от уровня CCL3
Fig. 4. Time to progression of patients with OC depending on CCL3 level

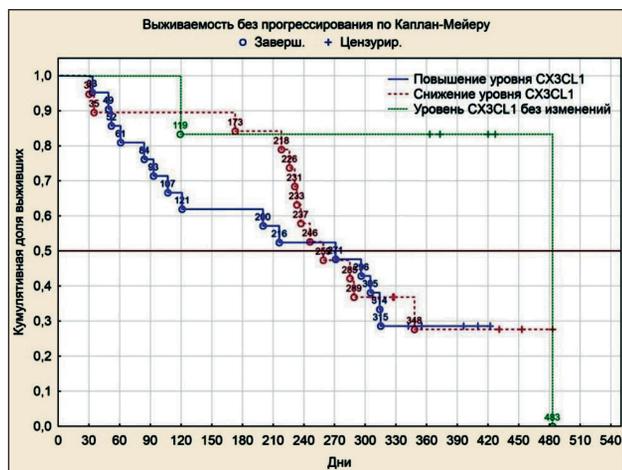


Рис. 5. Время до прогрессирования у больных РЯ в зависимости от уровня CX3CL1
Fig. 5. Time to progression of patients with OC depending on CX3CL1 level

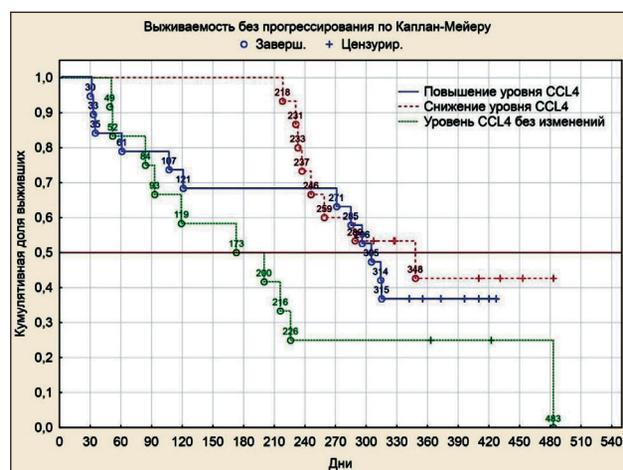


Рис.6. Время до прогрессирования у больных РЯ в зависимости от уровня CCL4
Fig. 6. Time to progression of patients with OC depending on CCL4 level

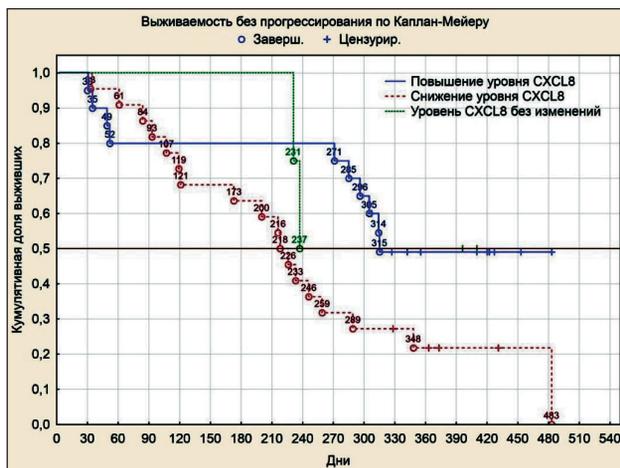


Рис. 7. Время до прогрессирования у больных РЯ в зависимости от уровня CXCL8

Fig. 7. Time to progression of patients with OC depending on CXCL8 level

Обсуждение

Первичное злокачественное новообразование приводит к значительной модификации транскриптома и протеома, сопровождающей отбор вариантов устойчивой опухоли. Результатом таких модификаций может быть усиление секреции воспалительных хемокинов, в частности CCL2 [17]. Экспрессия CCL2 регулируется посредством ядерного фактора NF-κB, индуцируемого гипоксией. Рядом авторов при эпителиальном РЯ обнаружена повышенная экспрессия CCL2 в опухолевых клетках [18]. Существовала точка зрения, что CCL2, определяя инфильтрацию макрофагами опухоли яичников, ингибирует опухолевую прогрессию [19]. Однако более поздние исследования показали, что CCL2 увеличивает инвазивность клеток РЯ и устойчивость к ХТ [20]. Под влиянием хемокинов макрофаги и нейтрофилы в окружении опухоли могут приобретать проопухолевый фенотип и продуцировать собственные хемокины, подавляющие противоопухолевый иммунитет, в том числе CCL2, который выделяют также опухоль-ассоциированные клетки эндотелия [16]. Показано, что CCL2-запускаемый каскад хемокинов в макрофагах способствует метастатическому посеву клеток рака молочной железы [21]. CCL2-ингибирование уменьшало размер опухоли, рост и метастазы в экспериментальных моделях рака молочной железы, легких, предстательной железы, печени и меланомы. В сочетании с химиотерапией, анти-CCL2-антитела улучшали терапевтическую эффективность препаратов [20]. Однако антитела анти-CCL2 показали противоречивые результаты в клинических испытаниях I и II фазы у пациентов с солидными опухолями [22]. Установленное нами повышение уровня CCL2 у больных РЯ после ХТ может объясняться его двухфазным эффектом вовлечения туморассоциированных макрофагов (ТАМ) в опухоль; большие количества CCL2 спо-

собствуют привлечению ТАМ с доминирующей противоопухолевой активностью [23]. CCL4 относится к хемокинам, которые продуцируются опухоль-ассоциированными нейтрофилами и макрофагами и подавляют противоопухолевый иммунитет, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания. Хемокины не только привлекают лейкоциты, но также активируют их. Показаны высокие уровни CCL3 и CCL4 в сыворотке крови пациентов с множественной миеломой, которые коррелируют с обширным поражением кости, усиленным ангиогенезом, поздней стадией заболевания и неблагоприятным прогнозом [24]. При РЯ установлено присутствие CCL3 и CCL4 в асцитической жидкости, и их уровни положительно коррелируют со степенью инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами [25]. В то же время на мышиных моделях рака показана возможная противоопухолевая роль CCL3 [26]. У пациентов на ранних стадиях рака легкого опухоль-ассоциированные нейтрофилы с противоопухолевой ролью продуцировали CCL2, CCL3, CXCL8, стимулируя пролиферацию Т-клеток [27]. У пациентов с колоректальным раком III–IV стадии при высоком уровне CCL3 и CCL4 в сыворотке крови наблюдается худший прогноз по сравнению с пациентами с низким уровнем CCL3 и CCL4 [28]. Снижение уровня сывороточного CCL4 по сравнению с контролем и корреляция его с CA-125 выявлены у пациентов с эпителиальным РЯ [29].

CXCL8/IL-8 известен как хемокин, который секретируют опухолевые клетки, влияющий на опухолевый ангиогенез и вызывающий хемотаксис опухолевых клеток. В эксперименте *in vivo* было показано, что циркулирующие опухолевые клетки меланомы продуцировали высокие уровни CXCL-8, привлекая нейтрофилы. Последние же регулировали возникновение и развитие метастазов, способствуя сцеплению ЦОК с эндотелием сосудов [30]. Возможно, снижение уровня CXCL-8 после ХТ в группе рефрактерного РЯ может быть связано с соответствующим снижением уровня ЦОК. В эксперименте на культуре клеток РЯ было показано, что CXCL-8 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и усиливает метастатический потенциал [31]. Было установлено, что повышенный его уровень в сыворотке больных РЯ IIIc стадии связан с худшим прогнозом [11].

Сообщения о клинической роли CX3CL1 при злокачественных опухолях противоречивы. У него двойная функция: хемоаттрактант лейкоцитов и молекула адгезии опухолевых клеток, и его эффекты могут быть как про- [32], так и противоопухолевыми [33]. Клетки РЯ экспрессируют как CX3CL1, так и его рецептор CX3CR1. Хемотаксис на основе этих рецепторов повышал экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и ММП [34]. CX3CL1 через лиганд CX3CR1 регулирует органспецифическую брюшинную

колониализацию опухолевыми клетками при РЯ [35]. Эпителиальные клетки поверхности яичника, маточных труб, доброкачественных пограничных и злокачественных опухолей яичника – все экспрессируют CX3CL1. При РЯ выявлено 2 кластера различных по экспрессии (иммуногистохимической) CX3CL1 и пролиферативной активности клеток [36]. CX3CL1 высоко экспрессируется в ЦНС, где регулирует связь между нейронами, глией и микроглией. При этом роль периферических нервов в канцерогенезе различных опухолей очевидна, но малоизучена [37]. Показано, что опухоли нервного происхождения, равно как и злокачественные клетки других эпителиальных раков (рак молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы), имеют высокий уровень рецептора CX3CR1 [16].

Мультиплексный анализ сывороточных хемокинов показал, что одно измерение CX3CL1 имеет хорошую трехлетнюю воспроизводимость и может быть использовано в качестве биомаркера [38]. Данные литературы о взаимосвязи уровня хемокинов, экспрессии рецепторов хемокинов и количестве ЦОК немногочисленны и достаточно фрагментарны. Повышенные концентрации CX3CL1 и наличие ЦОК при раке молочной железы предсказывают неблагоприятный исход [39], при колоректальном раке повышение уровня этого

хемокина и TGF- β указывает на наличие кластеров ЦОК [40]. Цитокины используют хемокиновые рецепторы для активации сигналингов, изменяя пролиферацию, ангиогенез и химиорезистентность. При этом данные о соотношении их с числом ЦОК неоднозначны: корреляция уровня хемокина с числом ЦОК может быть как положительной [41], так и отрицательной [42]. Полученные нами данные позволяют предполагать различную чувствительность ЦОК к ХТ, а также участие воспалительных хемокинов в формировании платинорезистентного фенотипа ЦОК.

Заключение

Полученные результаты позволяют предполагать, что уровни сывороточных хемокинов CCL2, CCL3, CCL4 и CXCL-8 значимо не различаются у первичных больных РЯ и доброкачественными опухолями яичников. Однако обнаружены разнонаправленные изменения уровней циркулирующих CCL2, CCL3, CCL4, CXCL-8 и CX3CL1 в процессе лечения в группах с различной химиочувствительностью РЯ, а также различия в длительности бесплатинового интервала при разном содержании данных хемокинов. При платиночувствительном РЯ наблюдаются значимые корреляции количества ЦОК и уровня CX3CL1 в сыворотке крови до лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lund A.W., Medler T.R., Leachman S.A., Coussens L.M. Lymphatic Vessels, Inflammation, and Immunity in Skin Cancer. *Cancer Discov.* 2016; 6(1): 22–35. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0023.
- Bonavita E., Galdiero M.R., Jaillon S., Mantovani A. Phagocytes as Corrupted Policemen in Cancer-Related Inflammation. *Adv Cancer Res.* 2015; 128: 141–71. doi: 10.1016/bs.acr.2015.04.013.
- Singha B., Gatla H.R., Vancurova I. Transcriptional regulation of chemokine expression in ovarian cancer. *Biomolecules.* 2015 Mar 17; 5(1): 223–43. doi: 10.3390/biom5010223.
- Wong J.L., Berk E., Edwards R.P., Kalinski P. IL-18-primed helper NK cells collaborate with dendritic cells to promote recruitment of effector CD8+ T cells to the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2013 Aug 1; 73(15): 4653–62. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4366.
- Farmaki E., Kaza V., Papavassiliou A.G., Chatzistamou I., Kiaris H. Induction of the MCP chemokine cluster cascade in the periphery by cancer cell-derived Ccl3. *Cancer Lett.* 2017 Mar 28; 389: 49–58. doi: 10.1016/j.canlet.2016.12.028.
- Aldinucci D., Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 292376. doi: 10.1155/2014/292376.
- Mukaida N., Baba T. Chemokines in tumor development and progression. *Exp Cell Res.* 2012 Jan 15; 318(2): 95–102. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.10.012.
- Van den Steen P.E., Proost P., Wuyts A., Van Damme J., Opdenakker G. Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin-8 tenfold by aminoterminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and leaves RANTES and MCP-2 intact. *Blood.* 2000 Oct 15; 96(8): 2673–81.
- Schmidt T., Carmeliet P. Blood-vessel formation: Bridges that guide and unite. *Nature.* 2010 Jun 10; 465(7299): 697–9. doi: 10.1038/465697a
- Marchesi F., Locatelli M., Solinas G., Erreni M., Allavena P., Mantovani A. Role of CX3CR1/CX3CL1 axis in primary and secondary involvement of the nervous system by cancer. *J Neuroimmunol.* 2010; 224(1–2): 39–44. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.007.
- Sanguinetti M.M.M., Oliveira P.H., Martins-Filho A., Micheli D.C., Tavares-Murta B.M., Murta E.F.C., Nomelini R.S. Serum IL-6 and IL-8 Correlate with Prognostic Factors in Ovarian Cancer. *Immunol Invest.* 2017 Oct; 46(7): 677–688. doi: 10.1080/08820139.2017.1360342.

- Blassl C., Kuhlmann J.D., Webers A., Wimberger P., Fehm T., Neubauer H. Gene expression profiling of single circulating tumor cells in ovarian cancer - Establishment of a multi-marker gene panel. *Mol Oncol.* 2016; 10(7): 1030–42. doi: 10.1016/j.molonc.2016.04.002
- Alix-Panabières C., Brouillet J.P., Fabbro M., Yssel H., Rousset T., Maudelonde T., Choquet-Kastylevsky G., Vendrell J.P. Characterization and enumeration of cells secreting tumor markers in the peripheral blood of breast cancer patients. *J Immunol Methods.* 2005 Apr; 299(1–2): 177–88. doi: 10.1016/j.jim.2005.02.007.
- Hu Y., Fan L., Zheng J., Cui R., Liu W., He Y., Li X., Huang S. Detection of circulating tumor cells in breast cancer patients utilizing multiparameter flow cytometry and assessment of the prognosis of patients in different CTCs levels. *Cytometry.* 2010; 77(3): 213–9. doi: 10.1002/cyto.a.20838. PMID: 20169594.
- Poveda A., Kaye S.B., McCormack R., Wang S., Parekh T., Ricci D., Lebedinsky C.A., Tercero J.C., Zintl P., Monk B.J. Circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Sep; 122(3): 567–72. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.028.
- Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(2): 151–162. [Svitich O.A., Filina A.B., Davydova N.V., Gankovskaja L.V., Zverev V.V. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical Immunology.* 2018; 20(2): 151–162. (in Russian)].
- Balkwill F.R. The chemokine system and cancer. *J Pathol.* 2012; 226(2): 148–57. doi: 10.1002/path.3029.
- Singha B., Gatla H.R., Manna S., Chang T.P., Sanacora S., Poloratsky V., Vancurova A., Vancurova I. Proteasome inhibition increases recruitment of I κ B kinase β (IKK β), S536P-p65, and transcription factor EGR1 to interleukin-8 (IL-8) promoter, resulting in increased IL-8 production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem.* 2014 Jan 31; 289(5): 2687–700. doi: 10.1074/jbc.M113.502641.
- Wojnarowicz P., Gambaro K., de Ladurantaye M., Quinn M.C., Provencher D., Mes-Masson A.M., Tonin P.N. Overexpressing the CCL2 chemokine in an epithelial ovarian cancer cell line results in latency of in vivo tumorigenicity. *Oncogenesis.* 2012 Sep 10; 1: e27. doi: 10.1038/oncsis.2012.25.
- Moisan F., Francisco E.B., Brozovic A., Duran G.E., Wang Y.C., Chaturvedi S., Seetharam S., Snyder L.A., Doshi P., Sikic B.I. Enhance-

- ment of paclitaxel and carboplatin therapies by CCL2 blockade in ovarian cancers. *Mol Oncol*. 2014 Oct; 8(7): 1231–9. doi: 10.1016/j.molonc.2014.03.016.
21. Kitamura T, Qian B.Z., Soong D., Cassetta L., Noy R., Sugano G., Kato Y, Li J., Pollard J.W. CCL2-induced chemokine cascade promotes breast cancer metastasis by enhancing retention of metastasis-associated macrophages. *J Exp Med*. 2015 Jun 29; 212(7): 1043–59. doi: 10.1084/jem.20141836.
22. Brana I., Calles A., LoRusso P.M., Yee L.K., Puchalski T.A., Seetharam S., Zhong B., de Boer C.J., Tabernero J., Calvo E. Carlumab, an anti-C-C chemokine ligand 2 monoclonal antibody, in combination with four chemotherapy regimens for the treatment of patients with solid tumors: an open-label, multicenter phase 1b study. *Target Oncol*. 2015 Mar; 10(1): 111–23. doi: 10.1007/s11523-014-0320-2.
23. Conti I., Rollins B.J. CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2004; 14(3): 149–54. doi: 10.1016/j.semcancer.2003.10.009
24. Roussou M., Tasidou A., Dimopoulos M.A., Kastritis E., Migkou M., Christoulas D., Gavriatopoulou M., Zagouri F., Matsouka C., Anagnostou D., Terpos E. Increased expression of macrophage inflammatory protein-1alpha on trephine biopsies correlates with extensive bone disease, increased angiogenesis and advanced stage in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Nov; 23(11): 2177–81. doi: 10.1038/leu.2009.130
25. Milliken D., Scotton C., Raju S., Balkwill F., Wilson J. Analysis of chemokines and chemokine receptor expression in ovarian cancer ascites. *Clin Cancer Res*. 2002 Apr; 8(4): 1108–14.
26. Fridlender Z.G., Kapoor V., Buchlis G., Cheng G., Sun J., Wang L.C., Singhal S., Snyder L.A., Albelda S.M. Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8+ cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44(2): 230–7. doi: 10.1165/rcmb.2010-0080OC.
27. Eruslanov E.B., Bhojnagarwala P.S., Quatromoni J.G., Stephen T.L., Ranganathan A., Deshpande C., Akimova T., Vachani A., Litzky L., Hancock W.W., Conejo-Garcia J.R., Feldman M., Albelda S.M., Singhal S. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. *J Clin Invest*. 2014 Dec; 124(12): 5466–80. doi: 10.1172/JCI77053.
28. Nishikawa G., Kawada K., Nakagawa J., Toda K., Ogawa R., Inamoto S., Mizuno R., Itatani Y., Sakai Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression via CCR5. *Cell Death Dis*. 2019 Mar 19; 10(4): 264. doi: 10.1038/s41419-019-1508-2.
29. Falcão-Júnior J.O., Teixeira-Carvalho A., Cândido E.B., Lages E.L., Ferreira Freitas G.G., Lamaita R.M., Freire Bonfim L.P., Borges Salera R., Traiman P.P., da Silva-Filho A.L. Assessment of chemokine serum levels in epithelial ovarian cancer patients. *Tumori*. 2013; 99(4): 540–4. doi: 10.1700/1361.15108.
30. Huh S.J., Liang S., Sharma A., Dong C., Robertson G.P. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res*. 2010; 70(14): 6071–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4442.
31. Yin J., Zeng F., Wu N., Kang K., Yang Z., Yang H. Interleukin-8 promotes human ovarian cancer cell migration by epithelial-mesenchymal transition induction in vitro. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(5): 365–70. doi: 10.1007/s12094-014-1240-4.
32. Olsen R.S., Nijm J., Andersson R.E., Dimberg J., Wågsäter D. Circulating inflammatory factors associated with worse long-term prognosis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6212–19. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6212
33. Erreni M., Siddiqui I., Marelli G., Grizzi F., Bianchi P., Morone D., Marchesi F., Celesti G., Pesce S., Doni A., Rumio C., Roncalli M.G., Laghi L., Mantovani A., Allavena P. The Fractalkine-Receptor Axis Improves Human Colorectal Cancer Prognosis by Limiting Tumor Metastatic Dissemination. *J Immunol*. 2016 Jan 15; 196(2): 902–14. doi: 10.4049/jimmunol.1501335.
34. Singh S.K., Mishra M.K., Singh R. Hypoxia-inducible factor-1 α induces CX3CR1 expression and promotes the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in ovarian cancer cells. *J Ovarian Res*. 2019; 12(1): 42. doi: 10.1186/s13048-019-0517-1.
35. Gürler H., Podhajsky E., Özen D., Leiding C, Bollwein H., Meinecke-Tillmann S. Suitability of the hemi-zona assay for the evaluation of the effect of the length of the equilibration period before cryopreservation. *Theriogenology*. 2018 Jan; 106: 157–163. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.10.021.
36. Gaudin F., Nasreddine S., Donnadieu A.C., Emilie D., Combadière C., Prévot S., Machelon V., Balabanian K. Identification of the chemokine CX3CL1 as a new regulator of malignant cell proliferation in epithelial ovarian cancer. *PLoS One*. 2011; 6(7): e21546. doi: 10.1371/journal.pone.0021546.
37. Zahalka A.H., Frenette P.S. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20: 143–157. doi: 10.1038/s41568-019-0237-2.
38. Agalliu I., Xue X., Cushman M., Cornell E., Hsing A.W., Kaplan R.C., Anastos K., Rajpathak S., Ho G.Y. Detectability and reproducibility of plasma levels of chemokines and soluble receptors. *Results Immunol*. 2013 Aug; 3: 79–84. doi: 10.1016/j.rnim.2013.07.001.
39. Divella R., Daniele A., Savino E., Palma F., Bellizzi A., Giotta F., Simone G., Lioce M., Quaranta M., Paradiso A., Mazzocca A. Circulating levels of transforming growth factor- β (TGF- β) and chemokine (C-X-C motif) ligand-1 (CXCL1) as predictors of distant seeding of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2013 Apr; 33(4): 1491–7.
40. Divella R., Daniele A., Abbate I., Bellizzi A., Savino E., Simone G., Giannone G., Giuliani F., Fazio V., Gadaleta-Caldarola G., Gadaleta C.D., Lolli I., Sabbà C., Mazzocca A. The presence of clustered circulating tumor cells (CTCs) and circulating cytokines define an aggressive phenotype in metastatic colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2014 Nov; 25(11): 1531–41. doi: 10.1007/s10552-014-0457-4.
41. König A., Vilsmaier T., Rack B., Friese K., Janni W., Jeschke U., Andergassen U., Trapp E., Jückstock J., Jäger B., Alunni-Fabbroni M., Friedl T., Weissenbacher T.; SUCCESS STUDY GROUP. Determination of Interleukin-4, -5, -6, -8 and -13 in Serum of Patients with Breast Cancer Before Treatment and its Correlation to Circulating Tumor Cells. *Anticancer Res*. 2016 Jun; 36(6): 3123–30.
42. Lohmann A.E., Dowling R.J.O., Ennis M., Amir E., Elser C., Brezden-Masley C., Vandenberg T., Lee E., Fazaee K., Stambolic V., Goodwin P.J., Chang M.C. Association of Metabolic, Inflammatory, and Tumor Markers With Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Apr; 2(2): pky028. doi: 10.1093/jncics/pky028.

Поступила/Received 10.04.2020

Принята в печать/Accepted 29.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Генинг Снежанна Олеговна, аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики, ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). E-mail: sgening@bk.ru. SPIN-код: 2496-2467. Researcher ID (WOS): A-8327-2014. Author ID (Scopus): 55151451500. ORCID: 0000-0001-6970-6659.

Ризванов Альберт Анатольевич, профессор, доктор биологических наук, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 7031-5996. Researcher ID (WOS): H-4486-2013. Author ID (Scopus): 6507161167. ORCID: 0000-0002-9427-5739.

Абакумова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 8564-4253. Researcher ID (WOS): A-8129-2014. Author ID (Scopus): 37103623900. ORCID: 0000-0001-7559-5246.

Долгова Динара Ришатовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7093-3564. Researcher ID (WOS): A-8492-2014. Author ID (Scopus): 55378365200. ORCID: 0000-0001-5475-7031.

Гафурбаева Дина Урхановна, младший научный сотрудник, аспирант кафедры биохимии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 1401-4830. Researcher ID (WOS): A-9167-2019. ORCID: 0000-0002-3305-1942.

Рахматуллина Айгуль Римхатовна, младший научный сотрудник, аспирант кафедры биохимии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 4903-7872. Researcher ID (WOS): A-9489-2019. ORCID: 0000-0002-0156-5260.

Антонеева Инна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 5305-5108. Researcher ID (WOS): A-8185-2014. Author ID (Scopus): 6504605612. ORCID: 0000-0002-1525-2070.

Генинг Татьяна Петровна, доктор биологических наук, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 7285-8939. Researcher ID (WOS): A-8486-2014. Author ID (Scopus): 6507217338. ORCID: 0000-0002-5117-1382.

ВКЛАД АВТОРОВ

Генинг Снежанна Олеговна: разработка концепции научной работы, подбор пациентов для исследования, составление таблиц данных.

Ризванов Альберт Анатольевич: критический пересмотр, анализ научной работы.

Абакумова Татьяна Владимировна: статистическая обработка материала, составление таблиц данных.

Долгова Динара Ришатовна: статистическая обработка материала, составление кривых выживаемости.

Гафурбаева Дина Урхановна: проведение экспериментальной части исследования, оценка количества циркулирующих опухолевых клеток.

Рахматуллина Айгуль Римхатовна: проведение экспериментальной части исследования, выполнение проточной цитометрии и мультиплексного анализа.

Антонеева Инна Ивановна: подбор пациентов для исследования, сбор клинических данных.

Генинг Татьяна Петровна: анализ материалов исследования, написание черновика рукописи, оформление окончательного варианта статьи.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (19-315-50012 мол_нр). Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы благодарят АНО «Научно-исследовательский центр ДНК» за возможность проведения научного исследования на проточном цитометре Cytoflex S на безвозмездной основе.

ABOUT THE AUTHORS

Snezhana O. Gening, Postgraduate, Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Assistant of the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State Medical University (Ulyanovsk, Russia). E-mail: sgening@bk.ru. Researcher ID (WOS): A-8327-2014. Author ID (Scopus): 55151451500. ORCID: 0000-0001-6970-6659.

Albert A. Rizvanov, DSc, Professor, Kazan Federal University (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): H-4486-2013. Author ID (Scopus): 6507161167. ORCID: 0000-0002-9427-5739.

Tatiana V. Abakumova, PhD, Assistant Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State Medical University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8129-2014. Author ID (Scopus): 37103623900. ORCID: 0000-0001-7559-5246.

Dinara R. Dolgova, PhD, Assistant Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State Medical University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8492-2014. Author ID (Scopus): 55378365200. ORCID: 0000-0001-5475-7031.

Dina U. Gafurbaeva, Junior Researcher, Biochemistry Department, Kazan Federal University (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): A-9167-2019. ORCID: 0000-0002-3305-1942.

Aigul R. Rakhmatulina, Junior Researcher, Biochemistry Department, Kazan Federal University (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): A-9489-2019. ORCID: 0000-0002-0156-5260.

Inna I. Antoneeva, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Ulyanovsk State Medical University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8185-2014. Author ID (Scopus): 6504605612. ORCID: 0000-0002-1525-2070.

Tatiana P. Gening, DSc, Head of Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State Medical University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8486-2014. Author ID (Scopus): 6507217338. ORCID: 0000-0002-5117-1382.

AUTHOR CONTRIBUTION

Snezhanna O. Gening: study conception and design, selection of patients for research, compilation of data tables.

Albert A. Rizvanov: critical revision for important intellectual content, research analysis.

Tatyana V. Abakumova: data statistical analysis, compilation of data tables.

Dinara R. Dolgova: data statistical analysis, creation of survival curves.

Dina U. Gafurbaeva: participation in experimental research, estimation of the number of circulating tumor cells.

Aigul R. Rakhmatullina: participation in experimental research, flow cytometry and multiplex assays.

Inna I. Antoneeva: selection of patients for the study, data collection.

Tatyana P. Gening: data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, final approval of the manuscript.

Funding

This work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research (19-315-50012 mol_nr). This work was carried out as part of the program to increase the competitiveness of the Kazan Federal University and the subsidy given to the Kazan Federal University to perform the state task in the field of scientific activity.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors thank ANO «DNA Research Center» for the opportunity to conduct scientific research on a Cytoflex S flow cytometer at no cost.

Для цитирования: Данилова Н.В., Хомяков В.М., Чайка А.В., Михайлов И.А., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Характеристики иммунного микроокружения нормальной слизистой оболочки перитуморальной области – дополнительный независимый прогностический фактор при раке желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 74–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-74-86

For citation: Danilova N.V., Kkomtyakov V.M., Chayka A.V., Mikhailov I.A., Oleynikova N.A., Malkov P.G. Characteristics of the immune microenvironment of the normal mucous membrane of the peritumoral area is an additional independent prognostic factor in gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 74–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-74-86

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НОРМАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПЕРИТУМОРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ – ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ НЕЗАВИСИМЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Н.В. Данилова¹, В.М. Хомяков², А.В. Чайка², И.А. Михайлов¹,
Н.А. Олейникова¹, П.Г. Мальков¹

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия¹
Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, 27/10. E-mail: imihailov@mc.msu.ru¹
Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ)
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3²

Аннотация

Цель исследования – оценка прогностического значения иммунного микроокружения рака желудка и морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области с применением системы автоматического морфометрического анализа на примере CD8+ клеток. **Материал и методы.** Использованы образцы операционного материала от 130 пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка. После проведения иммуногистохимического окрашивания с антителами к CD8 была проведена морфологическая оценка по оригинальной методике: подсчет средней площади CD8+ клеток в трех полях зрения при $\times 20$, измеренной с помощью автоматической системы морфометрического анализа LAS X, в центральной части опухоли и участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области, непосредственно прилежащей к опухолевой ткани. Результаты сопоставлены с основными клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса и с общей пятилетней выживаемостью пациентов. **Результаты и обсуждение.** Высокая плотность инфильтрации CD8+ клетками в участках нормальной слизистой оболочки перитуморальной области наблюдалась в группах T4a и T4b по глубине инвазии ($n=96$, $p=0,0089$); была ассоциирована с наличием эмболов в лимфатических сосудах ($n=96$, $p=0,0102$) и с более продвинутой стадией рака желудка ($n=96$, $p=0,0107$). Исследованные случаи были разделены на две группы: до 3300 кв.мкм (лучшая выживаемость пациентов – $n=79$, $p=0,01$) и от 3300 кв.мкм и более по средней площади CD8+ клеток в участках нормальной слизистой оболочки перитуморальной области. При проведении многофакторного анализа выживаемости с использованием регрессионной модели Кокса установлено, что средняя площадь CD8+ клеток в нормальной слизистой оболочке перитуморальной области является значимым отрицательным прогностическим фактором (RR=1,537; CI: 1,102–3,105; $p<0,01$), сопоставимым по степени ковариации со стадией опухолевого процесса. Аналогичный показатель, измеренный в центральной части опухоли, не был значимо ассоциирован с выживаемостью пациентов (RR=0,803; CI: 0,574–1,122; $p>0,05$). **Заключение.** Впервые продемонстрирована возможность использования системы автоматического анализа для оценки иммунного микроокружения при раке желудка и установлено, что высокий уровень инфильтрации CD8+ лимфоцитами морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, в связи с чем рекомендуем обязательный забор биопсийного материала из слизистой оболочки перитуморальной области на предоперационном этапе для морфометрической оценки инфильтрации CD8+ лимфоцитами.

Ключевые слова: рак желудка, иммунное микроокружение, морфометрический анализ, иммуногистохимия, CD8-позитивные Т-лимфоциты, анализ выживаемости, прогностические факторы.

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE MICROENVIRONMENT OF THE NORMAL MUCOUS MEMBRANE OF THE PERITUMORAL AREA IS AN ADDITIONAL INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR IN GASTRIC CANCER

N.V. Danilova¹, V.M. Kkomyakov², A.V. Chayka², I.A. Mikhailov¹,
N.A. Oleynikova¹, P.G. Malkov¹

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia¹
27/10, Lomonosovsky Prospekt, 119192, Moscow, Russia.
E-mail: imihailov@mc.msu.ru¹

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia²
3, 2nd Botkinsky Pr., 125284, Moscow, Russia²

Abstract

The aim of the study was to study and evaluate the predictive value of the immune microenvironment of gastric cancer and morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area using an automatic morphometric analysis system on the example of CD8+ cells. **Material and Methods.** Surgical samples from 130 patients with a verified diagnosis of gastric cancer were used. After immunohistochemical staining with antibodies to CD8, a morphological assessment was performed according to the original method. We assessed the average area of CD8+ cells in three fields of view (lens magn. $\times 20$) using the automatic system of morphometric analysis LAS X (Leica) in the central part of the tumor and areas of morphologically normal mucous membrane of the peritumoral region directly adjacent to the tumor tissue. The results were compared with the main clinical and morphological characteristics of the tumor as well as with the overall five-year survival of patients. **Results and Discussion.** A high density of CD8+ infiltration of normal mucous membrane of the peritumoral area was observed in groups T4a and T4b by the depth of invasion ($n=96$, $p=0.0089$) and was associated with the presence of emboli in the lymphatic vessels ($n=96$, $p=0.0102$) and with the more advanced stage of gastric cancer ($n=96$, $p=0.0107$). The studied cases were divided into two groups: less than 3300 square micrometers (better patient survival; $n=79$, $p=0.01$) and more than 3300 square micrometers according to the average area of CD8+ cells in normal mucous membrane of the peritumoral area. According to multivariate survival analysis using the Cox regression model, it was found that the average area of CD8+ cells in normal mucous membrane of the peritumoral area was a significant negative prognostic factor (RR=1.537; CI: 0.761–3.105; $p<0.01$) comparable in degree covariance with the stage of the tumor. A similar indicator assessed in central part of the tumor was not significantly associated with patient survival (RR=0.803; CI: 0.574–1.122; $p>0.05$). **Conclusion.** The possibility of using an automatic analysis system to evaluate the immune microenvironment in gastric cancer was demonstrated for the first time. It was found that a high level of CD8+ lymphocyte infiltration of morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area was an independent negative prognostic factor. Therefore, we recommend the mandatory preoperative biopsy sampling from the mucous membrane of the peritumoral region for morphometric assessment of CD8+ lymphocyte infiltration.

Key words: gastric cancer, tumor microenvironment, morphometric analysis, immunohistochemistry, CD8-positive T-lymphocytes, survival analysis, prognostic factors.

Введение

Рак желудка (РЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире [1], активно исследуются его биологические характеристики с целью создания молекулярно-биологической классификации [2]. Современная стратегия лечения рака желудка основана на системе стадирования TNM, которая отражает общий прогноз заболевания. Классификация постоянно пересматривается и совершенствуется в течение последних 80 лет [3], но известно, что на прогноз выживаемости при раке желудка могут влиять и другие факторы, которые не учитывает система TNM.

При РЖ одной и той же стадии пациенты имеют различные клинические исходы, что стимулирует поиск новых прогностических факторов и эффективных методов лечения, одними из которых являются характеристики иммунного микроокружения опухолей, в том числе опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (TILs) [4]. С точки зрения иммунологии TILs – специфическая популяция Т-лимфоцитов, которая активируется при презентации дендритными клетками опухолевых антигенов [5]. Опухолевые антигены возникают в результате транскрипции участков ДНК, подвергшихся различным генетическим нарушениям.

Известно, что опухолевые клетки способны распространяться намного дальше микроскопически определяемого инвазивного края и обеспечивать ремоделирование прилежащих участков стромы путем сложного каскада взаимодействий с фибробластами, макрофагами, эндотелиальными и другими клетками [6], что микроскопически проявляется как десмопластическая реакция стромы. Вероятно, опухолевые антигены присутствуют и в перитуморальной области (peri-tumor, PT), распознаются дендритными клетками и презентуются находящимся там лимфоцитам. Таким образом, воспалительный инфильтрат, находящийся как в опухоли, так и в прилегающей морфологически нормальной ткани, является проявлением одного патологического процесса. В связи с этим считается корректным применение термина «опухоль-инфильтрирующие лимфоциты» и PT. Среди TILs выделяют Т-хелперы (CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) и Т-регуляторные клетки (FoxP3+). CD8+ лимфоциты способны напрямую целенаправленно уничтожать опухолевые клетки путем секреции перфорина и гранзимов либо вызывать деструкцию ткани опухоли путем секреции эффекторных цитокинов, таких как интерферон-гамма и фактор некроза опухоли альфа [7, 8]. Для аденокарциномы желудка показано, что высокая плотность инфильтрации в паренхиме (непосредственно между опухолевыми клетками) и в строме опухоли CD8+ лимфоцитами ассоциирована с лучшим прогнозом [4]. Также установлено, что иммунные клетки в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области могут участвовать в процессах эпителио-мезенхимного перехода, метастазирования и других [9, 10]. Однако количественная оценка опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в PT при раке желудка и сравнение этих показателей с клинико-морфологическими характеристиками опухолевой ткани встретились только в одной публикации [11]. Авторы обнаружили ассоциацию лучшей общей выживаемости пациентов с высокой плотностью инфильтрации опухолевой ткани CD4+ и CD8+ лимфоцитами и высокой плотностью инфильтрации прилежащих участков неизменной слизистой оболочки FoxP3+ клетками [11]. Таким образом, несмотря на безусловную важность и прогностическую значимость изучения TILs при раке желудка, характеристики микроокружения PT, в частности в морфологически нормальной слизистой оболочке перитуморальной области, остаются недостаточно изученными.

В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению иммунных биомаркеров в онкологии (International Immunooncology Biomarkers Working Group, IIBWG) [12] лучшим для идентификации TILs признается иммуногистохимический метод. Согласно этому консенсусу, репрезентативным для оценки TILs счита-

ется фрагмент ткани размером не менее 4–5 мм, более предпочтителен операционный, а не биопсийный материал. Метод тканевых микрочипов, по мнению данной рабочей группы, непригоден для оценки плотности инфильтрации TILs [12]. Однако рекомендованная методика подсчета не учитывает необходимость подсчета TILs во всех участках перитуморальной области, поэтому необходима апробация новых шкал оценки TILs, а также внедрение автоматизированных систем, позволяющих выполнять более точный морфометрический анализ.

Целью исследования являются оценка иммунного микроокружения рака желудка и морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области с применением системы автоматического морфометрического анализа, определение степени прогностической значимости плотности иммунного микроокружения в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области на примере CD8+ TILs.

Материал и методы

В исследовании были использованы образцы операционного материала от 130 пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка (тубулярные аденокарциномы, AC и перстневидноклеточные раки, SRC). Важным критерием отбора парафиновых блоков было наличие в одном кусочке участков рака желудка с прилежащими участками морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области. Характеристики выборки пациентов представлены в табл. 1 и 2.

Для каждого образца было проведено обзорное окрашивание гематоксилином и эозином; иммуногистохимическое выявление маркера цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 (клон C8/144B) с использованием иммуностейнера Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, USA). Результаты реакций оценивали с использованием микроскопа DM4000B/DFC495 (Leica Microsystems, Germany) и автоматической системы морфометрического анализа LAS X (Leica Microsystems, Germany) с применением сегментации участков изображения выбранного цветового диапазона по шкале RGB. Результат морфометрического анализа фиксировался в виде площади, занятой объектами выделенного цветового диапазона (окрашенными диаминобензидином) в данном поле зрения в квадратных микрометрах (мкм²).

Для морфологической оценки использована оригинальная методика, частично основанная на рекомендациях IIBWG [12]: подсчет средней площади CD8+ клеток в трех полях зрения при $\times 20$ в центральной части опухоли и участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области, непосредственно прилежащей к опухолевой ткани (находящейся на расстоянии не более одного поля зрения при $\times 20$ от опухолевой ткани).

Таблица 1/Table 1

Половозрастные характеристики пациентов

Age and sex characteristics of patients

Возраст, лет/ Age, years	Мужчины/ Male (n=59)	Женщины/ Female (n=71)	Всего/ Total (n=130)
35–40	2	5	7
41–50	7	5	12
51–60	14	15	29
61–70	20	23	43
71–80	16	22	38
>80 лет	0	1	1

Таблица 2/Table 2

Распределение пациентов по pTNM-стадиям рака желудка (AJCC, 8-й пересмотр, 2017)

Distribution of patients by Pathologic stages of gastric cancer (AJCC, 8th edition, 2017)

Стадия опухоли/ Stage of the tumor	Мужчины/ Male (n=59)	Женщины/ Female (n=71)	Всего/ Total (n=130)
IA	8	12	20
IB	5	4	9
IIA	5	2	7
IIB	8	10	18
IIIA	11	11	22
IIIB	8	11	19
IIIC	7	9	16
IV	8	11	19

Полученные результаты были сопоставлены со следующими клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса: степень дифференцировки опухоли (G); глубина инвазии (T); количество метастазов в регионарные лимфоузлы (N); наличие отдаленных метастазов (M); стадия опухолевого процесса (AJCC, 8-е издание, 2017); наличие эмболов в лимфатических сосудах; наличие эмболов в кровеносных сосудах; локализация опухоли по третям желудка. Прогностическая значимость определялась с использованием данных о 5-летней общей выживаемости. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, его проведение было одобрено локальными этическими комитетами всех учреждений-соисполнителей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Для статистической обработки результатов использовались: непараметрический U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test) для попарного сравнения групп, критерий Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis test) для множественного сравнения, анализ выживаемости по Каплану–Майеру (survival analysis by Kaplan–Meier curve), логранговый критерий (log-rank test), критерий Кокса–Мантела (Cox–Mantel test) и критерий Вилкоксона, обобщенный Геханом (Gehan’s Wilcoxon test), а также многофакторный анализ выживаемости в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazard model).

Результаты и обсуждение

Сводные данные, полученные в ходе морфометрического анализа инфильтрации CD8+ TILs центральной части опухолевой ткани и участков морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области, представлены в табл. 3 в виде медиан и интерквартильных размахов средних площадей CD8+ в 3 полях зрения в мкм² при ×20 в разрезе основных клинико-морфологических характеристик рака желудка. Важно, что не во всех случаях в блоках присутствовали участки морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области, в связи с чем общее число отобранных для исследования случаев в табл. 3, графе 3 составляет n=96. При определении локализации опухоли по третям желудка опухоли, захватывающие более одной трети, и опухоли желудка с прорастанием в пищевод из анализа исключались, в связи с чем общее число случаев в табл. 3 по графе 2 составляет n=104, а по графе 3 – n=76.

Наибольшее значение медианы средней площади CD8+ клеток при оценке в центральной части опухолей было получено в группе T4a – 2260,8 мкм², однако близкие значения также были получены в группе T1a/T1b – 2229,2 мкм² и в группе T3 – 2260,8 мкм² (табл. 3). Различия между группами по глубине инвазии при оценке инфильтрации в центральной части опухолей оказались статистически не значимыми. Наибольшее значение медианы при оценке инфильтрата в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области было получено

Медианы средних площадей, занимаемых CD8+ клетками в 3 полях зрения в мкм² при Ч20 в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли

Medians of the average areas occupied by CD8+ cells in three fields of view in square micrometers (Ч20) in the context of the clinical and morphological characteristics of the tumor

Клинико-морфологические свойства опухоли/ Clinical and morphological properties of the tumor	В центральной части опухоли/ In the central part of the tumor		В участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области/ In areas of morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area	
	Глубина инвазии/Depth of invasion			
T1a/T1b	2229,2	n=24	2647,9	n=23
T2	1731,3	n=14	3423,0	n=12
T3	2260,8	n=13	3311,1	n=9
T4a	2114,4	n=69	5306,4	n=43
T4b	1075,8	n=10	4415,7	n=9
	Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы/Presence of metastases to regional lymph nodes			
N0	2065,3	n=40	3229,7	n=32
N1	1773,0	n=26	3506,9	n=20
N2	1826,1	n=18	5055,4	n=11
N3a	2064,3	n=29	4583,9	n=24
N3b	2429,8	n=17	4832,8	n=9
	Наличие отдаленных метастазов/The presence of distant metastases			
M0	2064,3	n=111	4205,4	n=82
M1	2392,17	n=19	4351,4	n=14
	pTNM-стадия (AJCC, 8-е издание)/pTNM stage (AJCC, 8th edition)			
IA	2107,4	n=20	2770,3	n=19
IB	3314,5	n=9	3287,9	n=8
IIA	598,5	n=7	3093,8	n=5
IIB	1356,6	n=18	2661,1	n=13
IIIA	2753,6	n=22	6179,8	n=13
IIIB	2114,4	n=19	4752,0	n=15
IIIC	2226,2	n=16	5786,5	n=9
IV	2392,2	n=19	4351,4	n=14
	Степень дифференцировки/Differentiation degree			
AC, NOS, G1	2325,6	n=8	5273,3	n=5
AC, NOS, G2	1606,6	n=36	3112,2	n=27
AC, NOS, G3	3172,4	n=55	4415,7	n=37
SRC	2154,0	n=31	3739,1	n=27
	Наличие эмболов в лимфатических сосудах/The presence of emboli in the lymphatic vessels			
Да/Yes	2429,8	n=70	4965,2	n=53
Нет/No	1949,4	n=60	3290,2	n=43
	Наличие эмболов в кровеносных сосудах/Presence of emboli in blood vessels			
Да/Yes	2253,3	n=22	4965,2	n=18
Нет/No	2119,3	n=108	4178,9	n=79
	Локализация опухоли по третям желудка/Localization of the tumor in thirds of the stomach			
Верхняя треть/Upper third	2358,9	n=17	3478,4	n=9
Средняя треть/Middle third	3265,7	n=40	5164,3	n=29
Нижняя треть/Lower third	1815,1	n=32	3112,2	n=28
Субтотальное поражение/ Subtotal lesion	2070,7	n=15	2529,9	n=10

но в группах T4a – 5306,4 мкм² и T4b – 4415,7 мкм² (табл. 3). Между группами имеются значимые различия (n=96, p=0,0089), при этом наблюдается единая тенденция, что с увеличением глубины инвазии опухоли увеличивается и средняя площадь CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области

(рис. 1а). Известно, что высокая плотность инфильтрации опухолевой ткани цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами ассоциирована с лучшим прогнозом. Основным путем активации этой популяции клеток является презентация антигена дендритными клетками путем связывания Т-клеточного рецептора (TCR) и CD8 с соответствующими

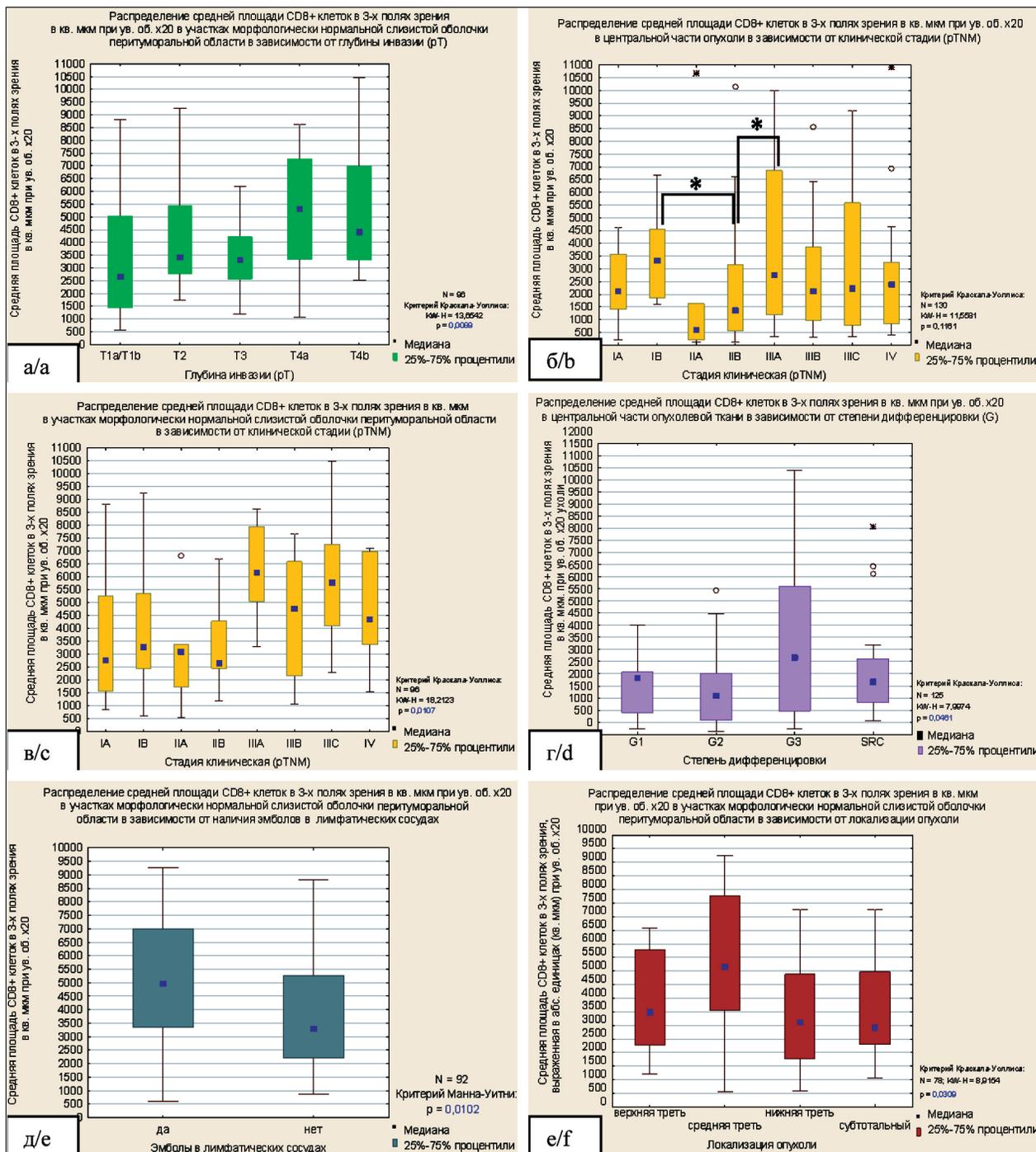


Рис. 1. Распределение средней площади CD8+ клеток в зависимости от клинко-морфологических характеристик рака желудка: а – распределение средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области в зависимости от глубины инвазии; б – распределение средней площади CD8+ клеток в центральной части опухоли в зависимости от стадии; в – распределение средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области в зависимости от стадии; г – распределение средней площади CD8+ клеток в центральной части опухоли в зависимости от степени дифференцировки; д – распределение средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области в зависимости от наличия эмболов в лимфатических сосудах; е – распределение средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области в зависимости от локализации опухоли по третям желудка

Fig. 1. Distribution of the average area of CD8+ cells depending by clinical and morphological characteristics of gastric cancer а – distribution of average area of CD8+ cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area by depth of invasion; б – distribution of average area of CD8+ cells in the central part of the tumor depending by stages; в – distribution of average area of CD8+ cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area by stages; д – distribution of average area of CD8+ cells in the central part of the tumor by grade of differentiation; е – distribution of the average area of CD8+ cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area by the presence of emboli in the lymphatic vessels; ф – distribution of average area of CD8 cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area by tumor localization

доменами на МНС-II дендритной клетки с последующим формированием иммунокомпетентного клона [6]. Высокая плотность инфильтрации CD8+ клетками участков морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области может свидетельствовать о внутриорганным распространении опухолевых клеток намного дальше видимого инвазивного края опухоли, что приводит к активации противоопухолевого ответа со стороны CD8+ клеток и их пролиферации в том случае, если опухолевые клетки не гиперэкспрессируют ингибирующие молекулы PD-L1 и CTLA-4. Подобный механизм может объяснять ассоциацию высокой плотности инфильтрации CD8+ лимфоцитами участков морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области с более глубоким уровнем инвазии рака желудка в подлежащие ткани.

Полученные данные свидетельствуют о том, что средняя площадь CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области имеет значимую взаимосвязь с глубиной инвазии опухоли при раке желудка, которые отличаются от аналогичных показателей в центральной части опухолевой ткани – высокая плотность инфильтрации CD8+ клетками ассоциирована с большей глубиной инвазии. Данный факт выявлен впервые.

При изучении связи средней площади CD8+ клеток с количеством метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также наличием отдаленных метастазов значимых различий не выявлено.

Стадии опухолевого процесса по системе pTNM при раке желудка объединяют крайне гетерогенные группы опухолей: в пределах одной стадии опухоли могут иметь либо большую глубину инвазии, либо большее число метастазов в регионарные лимфоузлы. Поскольку TILs активируются специфическими опухолевыми антигенами, показатели плотности их инфильтрации могут хорошо отражать гетерогенность опухолей в пределах одной клинической стадии. Наибольшее значение медианы средней площади CD8+ клеток при оценке в центральной части опухолей (рис. 1б) было получено в группе опухолей со стадией IB – 3314,5 мкм², что превышает значения, полученные в группе IB – 1356,56 мкм² и группе IIIA – 2753,61 мкм² (табл. 3). Однако эти различия оказались статистически не значимыми (p=0,1161). Полученные данные свидетельствуют о связи большей плотности инфильтрации CD8+ клетками с более ранними стадиями рака желудка. Это согласуется с выводами наиболее крупного исследования, включавшего данные по 4888 пациентам. Согласно этой работе, высокая плотность инфильтрации CD3+ лимфоцитами (включает CD4+ и CD8+) опухолевой ткани ассоциирована с лучшей общей выживаемостью. Инфильтрация CD8+ лимфоцитами в инвазивном крае опухоли

также была ассоциирована с увеличением общей выживаемости [4]. Наибольшее значение медианы при оценке инфильтрата в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области было получено в группе опухолей со стадией IIIA – 6179,8 мкм² (табл. 3). Между всеми группами имеются значимые различия (n=96, p=0,0107), при этом, на первый взгляд, не наблюдается единой тенденции изменения средней площади CD8+ клеток в разрезе стадий (рис. 1в). Это может быть обусловлено тем, что стадия по системе pTNM определяется в значительной степени сроками постановки диагноза и в меньшей степени свойствами самой опухоли. Однако так как между всеми группами в разрезе стадий имеются достоверные различия с уровнем значимости p=0,0107, была проведена кластеризация полученных результатов на две группы (табл 3):

– опухоли со стадиями IA, IB, ПА, ПБ, значения медиан для которых соответственно равны 2770,3; 3287,9; 3093,8 и 2661,1 мкм²;

– опухоли со стадиями IIIA, IIIB, IIIC и IV, значения медиан для которых соответственно равны 6179,8; 4752,0; 5786,5 и 4351,4 мкм². При подобной группировке видно, что значения медиан второго кластера в 2–3 раза превышают медианы первого кластера, что свидетельствует о том, что большая плотность инфильтрации CD8+ клетками в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области ассоциирована с более продвинутой стадией рака желудка. Подобная зависимость выявлена впервые и косвенно указывает на значительную диагностическую ценность подсчета площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области. Этот факт особенно важен в сравнении с оценкой иммунного микроокружения в центральной части опухолевой ткани, где, по данным литературы, выявляется противоположная закономерность [4].

Наибольшее значение медианы средней площади CD8+ клеток при оценке в центральной части опухолей было получено в группе опухолей с наличием эмболов в лимфатических сосудах – 2429,8 мкм², однако это преобладание не является статистически значимым (табл. 3).

Наибольшее значение медианы при оценке инфильтрата в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области также было получено в группе опухолей с наличием эмболов в лимфатических сосудах – 4965,2 мкм² (рис. 1д) по сравнению с другой группой опухолей – 3290,2 мкм² (табл. 3). Данное различие имеет высокий уровень значимости (n=96, p=0,0102), следовательно, высокая плотность инфильтрации CD8+ клетками в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области ассоциирована с лимфогенным метаста-

зированием рака желудка. Полученные данные хорошо согласуются с ранее установленным нами фактом, что высокая плотность инфильтрации CD4+ клетками в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области ассоциирована с большим количеством метастазов в регионарные лимфоузлы [13]. Возможные патогенетические причины подобных закономерностей изучены недостаточно. Ряд авторов указывает на значимую роль TILs в активации экспрессии матриксных металлопротеиназ в перитуморальной области [6, 10, 14, 15]. Считается, что экспрессия матриксных металлопротеиназ является одним из основных факторов, способствующих инвазии и метастазированию аденокарциномы желудка [10]. Подробное изучение механизма увеличения экспрессии металлопротеиназ проведено для опухолей других локализаций,

в частности для меланомы с высоким инвазивным потенциалом. Показано, что клетки меланомы путем выделения IL-1 α индуцируют продукцию фибробластами этой группы ферментов [14]. Известно, что IL-1 α (обычно секретируется антиген-презентирующими клетками) индуцирует пролиферацию CD4+ Т-хелперов 17 типа (Th17), которые, в свою очередь, продуцируют IL-17A [6], способный стимулировать экспрессию матриксных металлопротеиназ клетками аденокарциномы желудка [15]. Можно предположить, что высокая плотность инфильтрации CD4+ лимфоцитами в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области объясняется именно пролиферацией Th17, которые стимулируют фибробласты окружающей ткани к продукции матриксных металлопротеиназ, что облегчает продвижение клеток аденокарциномы желудка к крове-

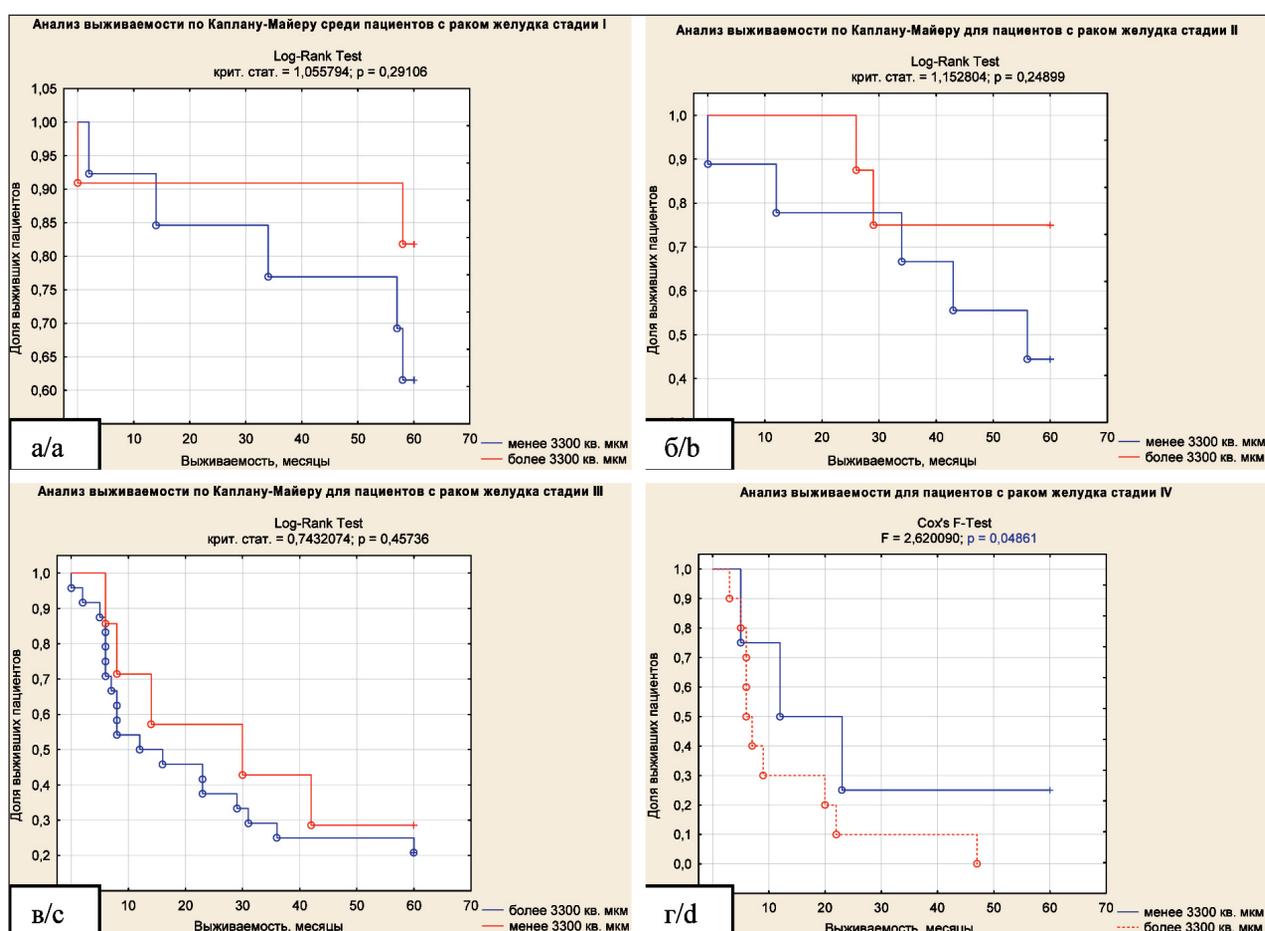


Рис. 2. Распределение средней площади CD8+ клеток в зависимости от показателей общей 5-летней выживаемости по Каплану-Майеру:

- а – в зависимости от плотности распределения средних площадей CD8+ клеток в центральной части опухолевой ткани;
- б – в зависимости от средней площади CD8+ клеток в центральной части опухолевой ткани;
- в – в зависимости от плотности распределения средних площадей CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области выживаемости пациентов;
- г – в зависимости от средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области

Fig. 2. Distribution of average area of CD8+ cells by overall five-year survival of patients: a – analysis of the density distribution of average areas of CD8+ cells in the central part of the tumor tissue by survival; b – Kaplan-Meier survival analysis by average area of CD8+ cells in the central part of the tumor tissue; c – analysis of the density distribution of average areas of CD8+ cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area by survival; d – Kaplan-Meier survival analysis survival by average area of CD8+ cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area

носным и лимфатическим сосудам и способствует метастазированию. Возможная патогенетическая роль CD8+ TILs в прилежащей к инвазивному краю опухоли морфологически не измененной ткани также изучена недостаточно. Известно, что CD4+ лимфоциты способны стимулировать активность CD8+ лимфоцитов путем секреции эффекторных цитокинов [6]. Следовательно, если предположить, что в перитуморальной области CD4+ Т-хелперы 17 типа находятся в активированном состоянии, то весьма вероятно, что они стимулируют миграцию и активность CD8+ лимфоцитов. При изучении связи средней площади CD8+ клеток с наличием эмболов в кровеносных сосудах, степенью дифференцировки и локализацией опухоли значимых различий не получено.

В целях проведения анализа выживаемости выборка была сгруппирована на основании не-

скольких пороговых значений средней площади CD8+ клеток в 3 полях зрения при ×20, которые были определены в ходе построения функций выживаемости. Исследованная выборка случаев является цензурированной как слева (отсчет времени проводился от даты операции), так и справа (срок наблюдения ограничивался 60 мес). Исследованные случаи были разделены на три группы по средней площади CD8+ клеток в центральной части опухоли: до 1100 мкм²; от 1100 до 3500 мкм²; от 3500 мкм² и более. Разделение на группы проводилось эмпирически путем выделения пороговых значений средней площади CD8+ клеток, разделяющих области наибольшего скопления значений на графиках плотности распределения полученных данных (рис. 2а).

Для трех выбранных групп были построены кривые выживаемости Каплана–Майера (рис. 2б).

Таблица 4/Table 4

Распределение случаев рака желудка по pTNM-стадии и степени дифференцировки в группе со средней площадью CD8+ клеток более 3300 мкм² в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области

The distribution of cases of gastric cancer by pathologic stages and grade of differentiation (G) in the group with an average area of CD8+ cells of more than 3300 square micrometers in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area

Стадия/Stage (n=53)	Степень дифференцировки/Differentiation degree (n=53)
I	AC, NOS, G1 4
II	AC, NOS, G2 12
III	AC, NOS, G3 20
IV	SRC 17

Таблица 5/Table 5

Сравнение результатов проведения многофакторного анализа общей пятилетней выживаемости пациентов с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса

Comparison of the results of a multivariate analysis of the overall five-year survival of patients using the Cox proportional risk regression model

Оцениваемый фактор/Estimated factor	RR	ДИ (5–95 %)/CI (5–95 %)	P
Степень дифференцировки/Differentiation grade	1,003	0,997–1,008	>0,05
Стадия/Stage	1,719	1,235–2,395	<0,01
Наличие эмболов в лимфатических сосудах (да/нет)/ The presence of emboli in the lymphatic vessels (yes/no)	1,946	0,992–3,818	<0,01
Наличие эмболов в кровеносных сосудах (да/нет)/ Presence of emboli in blood vessels (yes/no)	1,659	0,869–3,168	<0,01
Локализация по третям желудка/Localization in thirds of the stomach	1,419	1,069–1,885	<0,01
Средняя площадь CD8+ клеток в 3 полях зрения (мкм ²) при ×20, измеренная методом автоматической сегментации, в центральной части опухоли (до 110 мкм ² ; 1100–3500 мкм ² ; более 3500 мкм ²)/ The average area of CD8+ cells in 3 fields of view (sq. μm) at magnification about ×20, measured by automatic segmentation, in the central part of the tumor (up to 110 sq. μm; 1100–3500 sq. μm; more than 3500 sq. μm)	0,803	0,574–1,122	>0,05
Средняя площадь CD8+ клеток в 3 полях зрения (мкм ²) при ×20, измеренная методом автоматической сегментации, в морфологически нормальной слизистой оболочке перитуморальной области, непосредственно прилежащей к опухолевой ткани (до 3300 мкм ² ; более 3300 мкм ²)/ The average area of CD8+ cells in 3 fields of view (sq. μm) at magnification about ×20, measured by automatic segmentation, in the morphologically normal mucous membrane of the peritumoral region, immediately adjacent to the tumor tissue (up to 3300 sq. μm; more than 3300 sq. μm)	1,537	0,761–3,105	<0,01

Лучшая пятилетняя выживаемость наблюдалась в группе больных с опухолями со средней площадью CD8+ клеток в 3 полях зрения от 3500 мкм² и более, однако значимые различия между группами отсутствовали (критерий χ^2 : n=114, p=0,1260). В зависимости от средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области исследованные случаи были разделены на две группы: до 3300 мкм²; от 3300 мкм² и более. Разделение на группы проводилось на основании анализа плотности и функции распределения полученных данных (рис. 2в). Лучшая пятилетняя выживаемость наблюдалась у группы пациентов, в образцах от которых средняя площадь CD8+ клеток в 3 полях зрения в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области не превышала 3300 мкм² (рис. 2г), причем различие с другой группой характеризовалось высоким уровнем статистической значимости (для n=79: лог-ранговый критерий – p=0,0333; критерий Кокса–Мантела – p=0,0381; критерий Вилкоксона, обобщенный Ге-

ханом – p=0,01). Следует обратить внимание, что в группе с высокой (от 3300 мкм² и более) площадью CD8+ клеток присутствовали опухоли различных pTNM-стадий и дифференцировки (табл. 4).

При сравнении выживаемости пациентов в рамках одной клинической стадии выявлено значимое снижение выживаемости пациентов с РЖ IV стадии при высокой средней площади CD8+ клеток (более 3300 мкм²) (рис. 3). Для других стадий значимых различий не получено, что может быть связано с малым числом наблюдений, однако у больных РЖ III стадии прослеживается тенденция к ухудшению выживаемости при высокой средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области.

Таким образом, впервые показано, что высокая плотность инфильтрации CD8+ клетками, выраженная в виде средней площади в 3 полях зрения при $\times 20$ и подсчитанная автоматическим методом, достоверно ассоциирована с худшей общей пятилетней выживаемостью пациентов, а так-

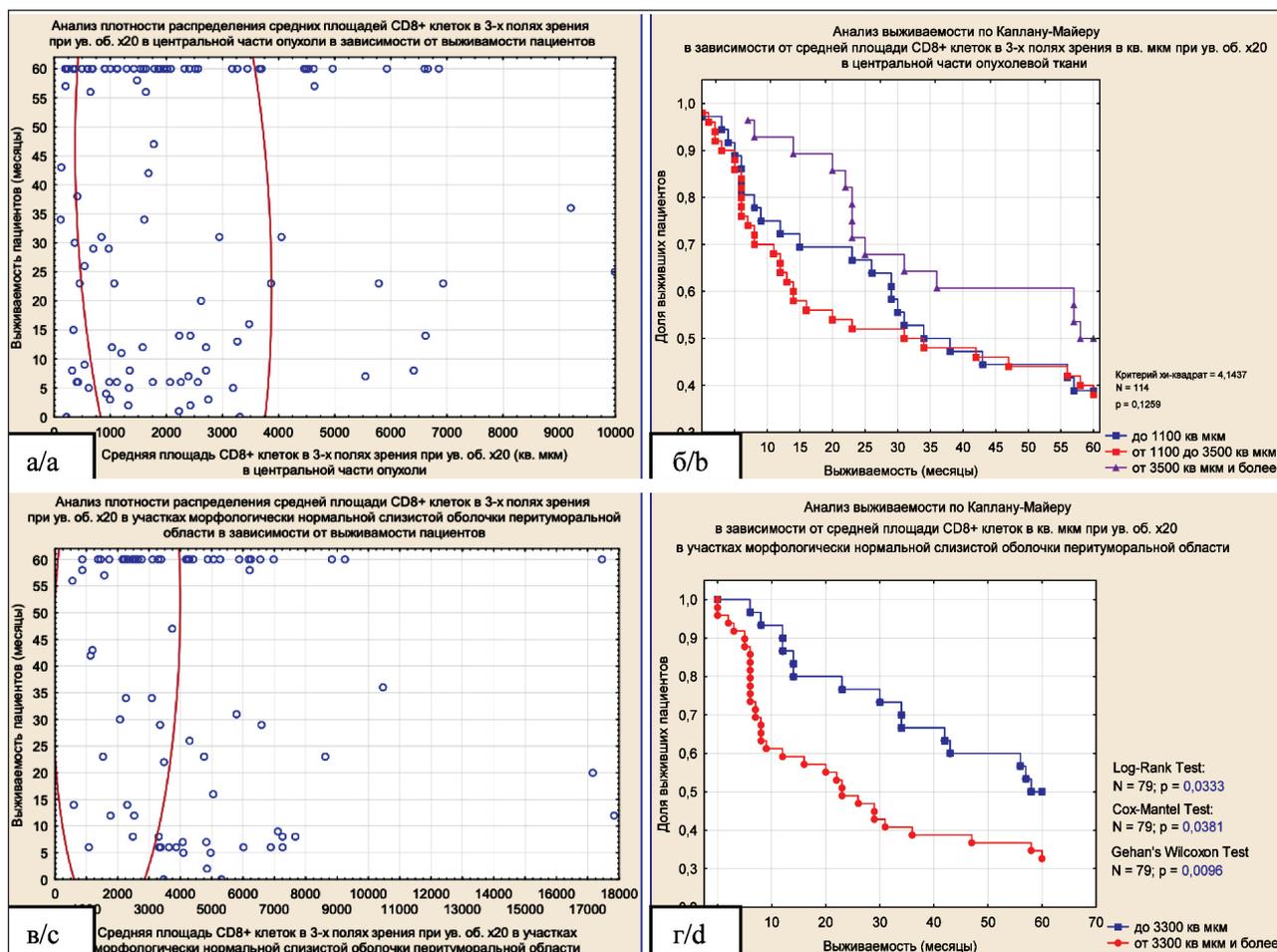


Рис. 3. Общая пятилетняя выживаемость по Каплану–Майеру больных РЖ в зависимости от стадий и средней площади CD8+ клеток в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области:

а – РЖ I стадии; б – РЖ II стадии; в – РЖ III стадии; г – РЖ IV стадии

Fig. 3. The overall five-year Kaplan-Meier survival of patients with gastric cancer depending on stages and average area of CD8+ cells in morphologically normal mucous membrane of the peritumoral area:

а – gastric cancer I stage; б – gastric cancer II stage; в – gastric cancer III stage; г – gastric cancer IV stage

же значимо ухудшает прогноз при раке желудка IV стадии. При многофакторном анализе общей пятилетней выживаемости пациентов с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса установлено, что наиболее значимым отрицательным прогностическим фактором является стадия опухолевого процесса, для которой RR составило 1,719 (5–95% CI 1,235–2,395; $p < 0,01$) (табл. 5). Средняя площадь CD8+ клеток в 3 полях зрения (мкм^2) при $\times 20$, измеренная методом автоматической сегментации, в морфологически нормальной слизистой оболочке перитуморальной области, непосредственно прилежащей к опухолевой ткани, также является значимым отрицательным прогностическим фактором (RR=1,537; CI 1,102–3,105; $p < 0,01$), сопоставимым по степени значимости со стадией опухолевого процесса. Аналогичный показатель, измеренный в центральной части опухоли, значимо не ассоциирован с общей 5-летней выживаемостью (RR=0,803; CI 0,574–1,122; $p > 0,05$). Таким образом, анализ выживаемости с использованием регрессионной модели Кокса подтвердил установленный факт о том, что высокая плотность инфильтрации CD8+ клетками, выраженная в виде средней площади в 3 полях зрения при $\times 20$ и подсчитанная автоматическим методом, является отрицательным независимым прогностическим фактором у больных раком желудка, сопоставимым по степени ковариации с прогностической значимостью стадии опухолевого процесса (AJCC, 8-е издание, 2017).

Заключение

В исследовании впервые продемонстрирована возможность использования системы автоматиче-

ского анализа для оценки иммунного микроокружения при раке желудка. Предложенная шкала оценки иммунного микроокружения характеризуется умеренным уровнем трудоемкости и достаточной точностью за счет использования автоматического морфометрического анализа. Установлено, что оценка иммунного микроокружения (на примере CD8+ клеток при раке желудка) в участках морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области имеет большее прогностическое значение по сравнению с общепринятой оценкой в центральной части опухоли. Впервые показано, что высокая плотность инфильтрации морфологически нормальной слизистой оболочки перитуморальной области при раке желудка значимо ассоциирована с большей глубиной инвазии, более распространенной стадией, наличием эмболов в лимфатических сосудах, худшей общей 5-летней выживаемостью (независимый отрицательный прогностический фактор, сопоставимый по значимости со стадией опухолевого процесса). В свете необходимости поиска новых прогностических критериев, позволяющих выявить на предоперационном этапе более агрессивные опухоли, заключаем, что высокий уровень инфильтрации CD8+ лимфоцитами морфологически нормальной слизистой оболочки желудка в перитуморальной области является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. В связи с этим рекомендуем обязательный забор биопсийного материала из слизистой оболочки перитуморальной области на предоперационном этапе для морфометрической оценки инфильтрации CD8+ лимфоцитами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11; 513(7517): 202–9. doi: 10.1038/nature13480.
3. Ajani J.A., Amin M.B., Edge S., Greene F., Byrd D.R., Brookland R.K. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer, American Joint Committee on Cancer; 2017. 1032 p.
4. Jiang W, Liu K, Guo Q, Cheng J, Shen L, Cao Y, Wu J, Shi J, Cao H, Liu B, Tao K, Wang G, Cai K. Tumor-infiltrating immune cells and prognosis in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 3; 8(37): 62312–62329. doi: 10.18632/oncotarget.17602.
5. Zhang D, He W, Wu C, Tan Y, He Y, Xu B, Chen L, Li Q, Jiang J. Scoring System for Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Its Prognostic Value for Gastric Cancer. *Front Immunol*. 2019; 10: 71. doi: 10.3389/fimmu.2019.00071.
6. Kumar V, Abbas A.K., Aster J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015.
7. Lu P, Weaver V.M., Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol*. 2012; 196(4): 395–406. doi: 10.1083/jcb.201102147.
8. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 15; 12(4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245. PMID: 22419253.
9. Ma H.Y., Liu X.Z., Liang C.M. Inflammatory microenvironment contributes to epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 7; 22(29): 6619–28. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6619.

10. Sawayama H., Ishimoto T., Baba H. Microenvironment in the pathogenesis of gastric cancer metastasis. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4(10). doi: 10.20517/2394-4722.2017.79.
11. Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, Jiang L, Ye F, He D, Lu Z, Xue L, Zhang W, Li Q, Zhou Z, Mo X, Hu J. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep; 94(39): e1631. doi: 10.1097/MD.0000000000001631.
12. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell P.A., John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada M.V., Gonzalez-Ericsson P.L., Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden G.G.G.M., Allory Y, Preusser M, Hainfellner J, Pruneri G, Vingiani A, Demaria S, Symmans F, Nuciforo P, Comerma L, Thompson E.A., Lakhani S, Kim S.-R., Schnitt S, Colpaert C, Sotiriou C, Scherer S.J., Ignatiadis M, Badve S, Pierce R.H., Viale G, Sirtaine N, Penault-Llorca F, Sugie T, Fineberg S, Paik S, Srinivasan A, Richardson A, Wang Y, Chmielik E, Brock J, Johnson D.B., Balko J, Wienert S, Bossuyt V, Michiels S, Ternes N, Burchardi N, Luen S.J., Savas P, Klauschen F, Watson P.H., Nelson B.H., Criscitello C, O'Toole S, Larsimont D, de Wind R, Curigliano G, Andre F, Lacroix-Triki M, van de Vijver M, Rojo F, Floris G, Bedri S, Sparano J, Rimm D, Nielsen T, Kos Z, Hewitt S, Singh B, Farshid G, Loibl S, Allison K.H., Tung N, Adams S, Willard-Gallo K, Horlings H.M., Gandhi L, Moreira A, Hirsch F, Dieci M.V., Urbanowicz M, Brčić I, Korski K, Gare F, Koepfen H, Lo A, Giltman J, Rebelato M.C., Steele K.E., Zha J, Emancipator K, Juco J.W., Denkert C, Reis-Filho J. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invas. *Adv Anat Pathol*. 2017 Sep; 24(5): 235–251. doi: 10.1097/PAP.0000000000000162.
13. Mikhailov I, Danilova N, Malkov P, Oleynikova N. CD4+ and CD8+ lymphocytes in the immune microenvironment of gastric cancer:

evaluation in Tumour Tissue (TT) and Adjacent Areas of Unchanged Mucosa (AAUM). *Virchows Arch.* 2019; 475(Suppl 1): S282. doi: 10.1007/s00428-019-02631-8.

14. *Löffek S., Zigrino P., Angel P., Anwald B., Krieg T., Mauch C.* High invasive melanoma cells induce matrix metalloproteinase-1 synthesis in fibroblasts by interleukin-1 α and basic fibroblast growth factor-

mediated mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2005 Mar; 124(3): 638–43. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23629.x.

15. *Wang Y., Wu H., Wu X., Bian Z., Gao Q.* Interleukin 17A promotes gastric cancer invasiveness via NF- κ B mediated matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *PLoS One.* 2014; 9(6): e96678. doi: 10.1371/journal.pone.0096678.

Поступила/Received 02.04.2020
Принята в печать/Accepted 23.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). E-mail: ndanilova@mc.msu.ru. SPIN-код: 6878-2025. Researcher ID (WOS): H-6477-2014. Author ID (Scopus): 36613033400. ORCID: 0000-0001-7848-6707.

Хомяков Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4081-7701. Researcher ID (WOS): W-4911-2019. Author ID (Scopus): 56740937000. ORCID: 0000-0001-8301-4528.

Чайка Анна Валентиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6781-1890. Researcher ID (WOS): AАН-1566-2020. Author ID (Scopus): 57200366803. ORCID: 0000-0002-2178-9317.

Михайлов Илья Александрович, стажер-исследователь, отдел клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5798-0749. Researcher ID (WOS): I-9035-2017. Author ID (Scopus): 57203900904. ORCID: 0000-0001-8020-369X.

Олейникова Нина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4076-2637. Researcher ID (WOS): H-7672-2014. Author ID (Scopus): 55867516400. ORCID: 0000-0001-8564-8874.

Мальков Павел Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5110-2301. Researcher ID (WOS): H-6672-2014. Author ID (Scopus): 35788548700. ORCID: 0000-0001-5074-3513.

ВКЛАД АВТОРОВ

Данилова Наталья Владимировна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Хомяков Владимир Михайлович: концепция и дизайн исследования.

Чайка Анна Валентиновна: сбор и обработка материала, редактирование.

Михайлов Илья Александрович: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Олейникова Нина Александровна: редактирование.

Мальков Павел Георгиевич: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Danilova, MD, PhD, Senior researcher scientist, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-6477-2014. Author ID (Scopus): 36613033400. ORCID: 0000-0001-7848-6707. E-mail: ndanilova@mc.msu.ru.

Vladimir M. Khomyakov, MD, PhD, Head of Department of thoracoabdominal surgical oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): W-4911-2019. Author ID (Scopus): 56740937000. ORCID: 0000-0001-8301-4528.

Anna V. Chaika, MD, PhD, Researcher, Department of thoracoabdominal surgical oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AАН-1566-2020. Author ID (Scopus): 57200366803. ORCID 0000-0002-2178-9317.

Ilya A. Mikhailov, Trainee Researcher, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-9035-2017. Author ID (Scopus): 57203900904. ORCID: 0000-0001-8020-369X.

Nina A. Oleynikova, MD, PhD, Researcher, Department of Pathology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-7672-2014. Author ID (Scopus): 55867516400. ORCID: 0000-0001-8564-8874.

Pavel G. Malkov, MD, ScD, Head of Department of Pathology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-6672-2014. Author ID (Scopus): 35788548700. ORCID: 0000-0001-5074-3513.

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalia V. Danilova: the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text.

Vladimir M. Khomyakov: the concept and design of the study, editing.

Anna V. Chayka: collection and processing of material, editing.

Ilya A. Mikhailov: the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data analysis, writing the text.

Nina A. Oleynikova: editing.

Pavel G. Malkov: the concept and design of the study, editing.

Funding

This research was carried out as part of the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

Для цитирования: Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Григорьева В.А., Лигачева А.А., Бохан Е.А. Экспериментальная оценка отдаленных последствий токсического действия цитостатических препаратов на женскую репродуктивную функцию и фармакологические пути их снижения. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 87–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-87-96

For citation: Borovskaya T.G., Goldberg V.E., Poluektova M.E., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Y.A., Grigoreva V.A., Ligacheva A.A., Bokhan E.A. Experimental evaluation of long-term adverse side effects of cytostatic drugs on female reproductive function and pharmacological ways to reduce them. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 87–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-87-96

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПУТИ ИХ СНИЖЕНИЯ

Т.Г. Боровская¹, В.Е. Гольдберг², М.Е. Полуэктова¹, А.В. Вычужанина¹, Ю.А. Щемерова¹, В.А. Григорьева¹, А.А. Лигачева¹, Е.А. Бохан¹

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Цель исследования – сравнительная экспериментальная оценка отдаленных токсических эффектов цитостатических препаратов (эпирубицин, этопозид, платидиам, карбоплатин, паклитаксел) на женскую репродуктивную функцию и поиск фармакологических путей их снижения. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 200 аутбредных крысах-самках сток Вистар, возраст 2,5 мес. Противоопухолевые препараты вводили однократно, внутривенно в максимально переносимой дозе. Оценка репродуктивного статуса проводилась через 90 и 180 сут после введения цитостатиков. Коррекцию овариотоксичности цитостатических препаратов осуществляли использованием препарата рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рЧГ-КСФ) и экстракта шлемника байкальского (*Scutellariae baicalensis*). Определялись способность крыс-самок к спариванию и зачатию, пре- и постимплантационная смертность плодов. Овариальный резерв оценивался с помощью морфологического анализа яичников с использованием количественной оценки структурных повреждений. Концентрацию антимюллерова гормона в крови крыс-самок, получавших этопозид и рЧГ-КСФ, оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA, Cloud-Clone Corp. Wuhan). Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни и углового преобразования Фишера. **Результаты.** Установлено, что способность животных к спариванию и зачатию сохраняется, однако выявляются признаки раннего истощения овариального резерва и снижение репродуктивного потенциала. Степень риска наступления ранней менопаузы повышена в большей степени после использования эпирубицина, этопозида и паклитаксела, в меньшей степени – платидиама и карбоплатина. Репродуктивный потенциал животных сокращен из-за высокой эмбриональной гибели. Наиболее токсичными в этом плане оказались платиносодержащие препараты. Эффективным средством сохранения овариального резерва от цитостатического воздействия является рЧГ-КСФ. Использование экстракта шлемника байкальского повышает репродуктивный потенциал животных за счет снижения показателей эмбриональной гибели.

Ключевые слова: цитостатические препараты, женская репродуктивная система, отдаленные токсические эффекты, рЧГ-КСФ, экстракт шлемника байкальского.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF LONG-TERM ADVERSE SIDE EFFECTS OF CYTOSTATIC DRUGS ON FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION AND PHARMACOLOGICAL WAYS TO REDUCE THEM

T.G. Borovskaya¹, V.E. Goldberg², M.E. Poluektova¹, A.V. Vychuzhanina¹,
Y.A. Shchemerova¹, V.A. Grigoreva¹, A.A. Ligacheva¹, E.A. Bokhan¹

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

3, Lenin Ave., 634028-Tomsk, Russia. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was a comparative experimental assessment of long-term toxic effects of cytostatic drugs (epirubicin, etoposide, platidiam, carboplatin, paclitaxel) on the female reproductive function and search for pharmacological ways to reduce them. **Material and Methods.** Experiments were carried out on 200 outbred male rats, Wistar stock, 2.5 months old. Antitumor drugs were administered once, intravenously, in maximum tolerated dose. The reproductive status in rats was assessed 90 and 180 days after injection of cytostatic drugs. Correction of ovariotoxicity of cytostatic drugs was carried out using a recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF, Neupomax, FARMSTANDART-UfaVITA OJSC, Russia) and liquid extract of *Scutellaria Baikalsky* («GNTsLS», Kharkov). The mating and fertility ability of female rats as well as pre- and post-implantation fetal mortality were determined. Ovarian reserve was evaluated using morphological analysis of the ovaries using quantitative assessments of structural damage. Concentration of anti-Muller hormone in the blood of adult rats-females receiving etoposide and rhG-CSF were evaluated by enzyme immunoassay (IFA, ELISA, Cloud clone, Corp. Wuhan). Statistical processing of obtained experimental data was performed using Mann-Whitney U-test and Fisher angular transformation. **Results.** The mating and fertility ability of animals was found to be persisted. However, signs of early depletion of the ovarian reserve and a decrease in reproductive potential were observed. The risk of early menopause was increased to a greater extent after using epirubicin, etoposide and paclitaxel, and to a lesser extent after platidiam and carboplatin. The reproductive potential of animals was reduced due to increased fetal death. Platinum-containing drugs were found to be the most toxic. G-CSF was the effective drug for protecting the ovarian reserve from cytostatic effects. The use of *Scutellaria baicalensis* extract increased the reproductive potential of animals by reducing the rate of embryonic death.

Key words: cytotoxic drugs, female reproductive system, long-term toxic effects, G-CSF, *Scutellaria baicalensis* extract.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в отдаленные сроки после цитостатических воздействий у женщин существует вероятность наступления бесплодия, обусловленная ранним истощением овариального резерва. Оно является результатом гибели примордиальных фолликулов [1]. Ранняя диагностика и совершенствование методов лечения онкологических заболеваний значительно улучшили долгосрочную выживаемость пациентов. Для женщин состояние их репродуктивной функции является особо значимым, и профилактика бесплодия становится основной проблемой качества их жизни [1]. В целом по сравнению с общим населением вероятность наступления беременности после химиотерапии снижена на 38 % [2]. Следует отметить, что цитостатические воздействия способны вызвать цитогенетические изменения в ДНК ооцитов при-

мордиальных фолликулов, находящихся в стадии диплотены первого мейотического деления [3]. Это может привести к снижению способности к деторождению при сохранившемся овариальном резерве. Многолетние клинические наблюдения показали, что использование различных схем лечения создает неодинаковые по степени выраженности предпосылки для наступления ранней менопаузы. Это связано с тем, что чувствительность овариальной ткани существенно варьирует в зависимости от индивидуального химического строения используемого цитостатического средства [4]. В настоящее время в ряде онкологических клиник ставится задача использования менее токсичных в плане повреждения репродуктивной функции схем лечения, при которых эффективность химиотерапии не снижается [5]. Достаточно проблематичным является решение вопроса о

том, какое именно лекарственное средство отвечает за эффекты, влияющие на долгосрочные нежелательные последствия для фертильности [3]. К числу наиболее исследованных в этом плане лекарственных средств относятся доксорубин и циклофосфан. Другие антрациклиновые антибиотики, комплексные соединения платины, таксаны, ингибиторы топоизомеразной активности являются менее изученными [2]. Не вызывает сомнения тот факт, что проведение экспериментальных исследований может дать необходимую информацию для оптимизации стратегии поиска менее овариотоксических схем лечения. Прогноз репродуктивных рисков для каждого препарата актуален также для принятия решения о криоконсервации ткани яичников, которая, безусловно, способствует сохранению воспроизводящей функции. В то же время она представляет собой потенциальный источник повреждения ДНК половых клеток [6]. Экспериментальные исследования выполняют также необходимую информацию для выбора фармакологических способов коррекции отдаленных последствий овариотоксичности. Количество публикаций такого плана растет сегодня по экспоненте [1].

Целью исследования явились сравнительная оценка отдаленных токсических эффектов цитостатических препаратов (антрациклиновых антибиотиков, ингибиторов топоизомеразной активности, комплексных соединений платины, таксанов) на женскую репродуктивную функцию и поиск фармакологических путей их снижения.

Материал и методы

Эксперименты проведены на аутбредных крысах-самках линии Вистар (n=200) репродуктивного возраста (2,5 мес). Для изучения способности к зачатию дополнительно использовались интактные крысы-самцы (n=70). Животные были получены из отдела экспериментальных биологических моделей «НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга», г. Томск. Крысы содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), а также в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 №199 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

В настоящем исследовании оценивались отдаленные последствия овариотоксичности таких цитостатических средств, как платидиам, карбоплатина, эпирубицин, этопозид, паклитаксел. Состояние воспроизводящей функции у животных изучалось в сроки, соответствующие проявлению воздействия на примордиальные фолликулы, – через 90 и 180 сут после введения препаратов. Репродуктивный статус оценивался по количеству структурно-функциональных элементов яичников, способности крыс-самок к спариванию, зачатию,

по показателям эмбриональной гибели. Коррекция овариотоксичности цитостатических препаратов проводилась с использованием препарата рГ-КСФ (Нейпомакс, ОАО ФАРМСТАНДАРТ-Уфа ВИТА, Россия) и экстракта шлемника байкальского («ГНЦЛС», г. Харьков). На фоне введения рГ-КСФ и этопозид (сразу после окончания введения корректора в момент нахождения животного в фазе эструс) определялись количество структурно-функциональных элементов яичников и содержание антимюллерового гормона.

Защитные свойства растительного экстракта оценивались по показателям эмбриональной гибели, срок исследования – 90 сут после введения карбоплатина. Животные, получавшие только цитостатические препараты на каждом из сроков исследования, распределялись на 6 групп (по 15 особей в каждой), одна из которых составила группу интактных животных (фон). Цитостатические препараты вводили однократно внутривенно в максимальной переносимых дозах, которые составили для этопозид (этопозид, Teva, Израиль) – 30 мг/кг, карбоплатина (кемокарб, «Дабур Индия Лтд», Индия) – 60 мг/кг, паклитаксела (митотакс, Dr. Reddy's, Индия) – 4,6 мг/кг, платидиама («Lachema», Чехия) – 4 мг/кг, эпирубицина (Farmitalia, Carlo Erba) – 7,5 мг/кг. Препарат рГ-КСФ крысам-самкам (n=10) вводили в течение 5 дней 1 раз в день подкожно в дозе 100 мкг/кг на следующий день после введения цитостатического препарата (этопозид). Экстракт шлемника байкальского вводили животным (n=10) внутривентально в дозе 50 мл/кг в течение 2 нед, начиная со следующего дня после введения карбоплатина.

Способность к оплодотворению и зачатию оценивалась с помощью индексов плодовитости и беременности. С этой целью часть крыс-самок, получавших препараты (по 10 крыс-самок на каждый срок эксперимента), подсаживали к интактным крысам-самцам на протяжении 10 дней (продолжительность 2 эстральных цикла) в соотношении 1 самец: 2 самки. Спаривание регистрировали с помощью вагинальных мазков. На 20-й день после ссаживания проводилась эвтаназия (в CO₂ камере) крыс-самок. Животных вскрывали, устанавливали факт беременности. Определяли способность к спариванию (индекс плодовитости), способность к зачатию (индекс беременности) [7]. При вскрытии подсчитывали количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и мертвых плодов (из расчета на 1 самку). Далее определяли показатели пре- и постимплантационной смертности [7].

Для проведения морфологического исследования половых желез оставшихся крыс-самок (n=5 на каждый срок эксперимента), находящихся на стадии эструс, забивали (эвтаназия в CO₂ камере) через 90 и 180 сут после введения цитостатиков. Животных вскрывали, извлекали яичники, фикси-

Таблица 1/Table 1

Содержание структурно-функциональных элементов яичников крыс через 90 сут после однократного введения цитостатических препаратов в МПД ($\bar{X} \pm m$, опыт/контроль)

The content of structural and functional elements of rat ovaries 90 days after a single administration of cytotoxic drugs in the MTD ($\bar{X} \pm m$, experience/control)

Структурно-функциональные элементы яичников крыс/ Structural and functional elements of rat ovaries	Эпирубицин/ Epirubicin	Платидиам/ Platidium	Карбоплатин/ Carboplatin	Этопозид/ Etoposide	Паклитаксел/ Paclitaxel
Примордиальные фолликулы/ Primordial follicles	270,00 ± 90,00* 695,00 ± 99,80	473,30 ± 90,00 665,00 ± 99,80	500,00 ± 90,00 665,00 ± 99,30	517,50 ± 19,84* 806,25 ± 65,49	577,50 ± 23,23* 844,00 ± 12,08
Фолликулы с несколькими слоями гранулезных клеток/ Follicles with multiple layers of granulosa cells	90,00 ± 29,30* 167,50 ± 15,00	123,30 ± 22,00 167,50 ± 15,00	171,00 ± 18,50 167,50 ± 15,00	91,25 ± 5,15* 156,25 ± 7,46	143,75 ± 9,65 148,00 ± 14,01
Граафовы пузырьки/ Graaf bubbles	1,70 ± 1,70* 7,50 ± 2,50	3,30 ± 3,30 7,50 ± 2,50	10,80 ± 3,00 7,50 ± 2,50	5,00 ± 0,00 6,25 ± 1,25	5,00 ± 0,00 6,00 ± 1,00
Желтые тела/ Yellow bodies	7,70 ± 1,40 8,00 ± 0,40	9,30 ± 0,70 8,00 ± 0,40	9,50 ± 0,80 8,00 ± 0,40	8,75 ± 1,25 7,00 ± 0,91	9,75 ± 1,11 11,20 ± 0,48
Атрезирующиеся фолликулы/ Atresing follicles	440,00 ± 71,50 542,50 ± 47,90	350,00 ± 101,00 542,50 ± 47,90	400,00 ± 18,80 542,50 ± 47,90	236,25 ± 24,35 215,00 ± 12,41	462,50 ± 21,65 300,00 ± 44,41
Общее количество генеративных элементов/ The total number of generative elements	811,00 ± 185,60* 1390,00 ± 137,20	959,33 ± 186,00 1390,00 ± 137,20	1080,00 ± 130,20 1390,00 ± 137,20	866,25 ± 43,25* 1190,75 ± 75,01	1198,50 ± 40,52 1308,80 ± 59,15

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим контролем (p ≤ 0,05, U-критерий Манна – Уитни).

Notes: * – statistically significant differences compared with the corresponding control (p ≤ 0.05, Mann – Whitney U-test).

Таблица 2/Table 2

Содержание структурно-функциональных элементов яичников крыс через 180 сут после однократного введения цитостатических препаратов в МПД ($\bar{X} \pm m$, опыт/контроль)

The content of structural and functional elements of rat ovaries 180 days after a single administration of cytotoxic drugs in the MTD ($\bar{X} \pm m$, experience/control)

Структурно-функциональные элементы яичников крыс/ Structural and functional elements of rat ovaries	Эпирубицин/ Epirubicin	Платидиам/ Platidium	Карбоплатин/ Carboplatin	Этопозид/ Etoposide	Паклитаксел/ Paclitaxel
Примордиальные фолликулы/ Primordial follicles	130,00 ± 25,20* 475,00 ± 115,00	267,00 ± 63,00* 573,30 ± 83,70	350,00 ± 63,00* 475,00 ± 11,50	508,00 ± 10,20* 742,50 ± 23,59	520,00 ± 15,28* 746,67 ± 8,82
Фолликулы с несколькими слоями гранулезных клеток/ Follicles with multiple layers of granulosa cells	86,70 ± 31,90* 160,00 ± 26,00	108,30 ± 10,10* 183,30 ± 16,20	200,00 ± 10,50 160,00 ± 26,00	91,25 ± 6,57* 155,00 ± 18,48	86,66 ± 7,26* 126,66 ± 6,00
Граафовы пузырьки/ Graaf bubbles	1,70 ± 1,70* 5,70 ± 3,70	3,30 ± 1,70 5,00 ± 3,00	6,70 ± 1,70 5,00 ± 3,00	6,00 ± 1,00 6,25 ± 1,25	5,00 ± 0,00 6,66 ± 1,66
Желтые тела/ Yellow bodies	7,60 ± 1,50 6,70 ± 1,40	8,30 ± 1,80 6,80 ± 0,30	8,50 ± 3,30 6,80 ± 0,30	7,00 ± 0,70 9,00 ± 0,57	10,75 ± 1,88 10,00 ± 1,57
Атрезирующиеся фолликулы/ Atresing follicles	71,70 ± 18,00* 331,00 ± 65,00	251,70 ± 46,90 371,70 ± 72,50	358,00 ± 73,60 331,00 ± 65,00	202,50 ± 14,93 261,25 ± 17,72	266,66 ± 4,40 283,33 ± 10,13
Общее количество генеративных элементов/ The total number of generative elements	342,70 ± 22,89* 915,20 ± 168,40	639,70 ± 35,00* 1056,30 ± 130,30	918,00 ± 145,20 915,25 ± 165,70	811,00 ± 20,75* 1174,00 ± 38,55	890,33 ± 23,38* 1173,33 ± 26,58

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим контролем (p ≤ 0,05, U-критерий Манна – Уитни).

Notes: * – statistically significant differences compared with the corresponding control (p ≤ 0.05, Mann – Whitney U-test).

ровали в жидкости Карнуа, готовили парафиновые срезы (через весь орган) толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. На серийных срезах яичников (через весь орган) подсчитывали количество структурно-функциональных элементов: примордиальные фолликулы, фолликулы с двумя и более слоями гранулезных клеток, граафовы пузырьки, желтые тела, атретические фолликулы и общее количество генеративных элементов [7]. Концентрацию антимюллера гормона в крови крыс-самок, получавших этопозид и рГГ-КСФ, оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA, Cloud-Clone Corp. Wuhan).

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили методом вариационной статистики. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 13. Экспериментальные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для определения значимости различий почти по всем исследуемым показателям использовали U критерий Манна – Уитни. Исключение составили такие показатели, как индекс плодовитости и беременности, которые оценивали по угловому преобразованию Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Через 90 сут после введения всех цитостатических препаратов в яичниках крыс выявлялось разрастание соединительной ткани, которое оказалось более выраженным по сравнению с таковым у интактных животных. Наблюдалось также формирование фолликулярных кист, чего не отмечалось в контроле (фон). Через 180 сут после начала эксперимента выявленные морфологические изменения оказались выраженными в большей степени. Результаты количественного подсчета структурно-функциональных элементов представлены в табл. 1, 2. Установлено, что через 90 сут после начала эксперимента количество структурно-функциональных элементов статистически значимо снижалось в яичниках крыс, которые получали эпирубицин, этопозид и паклитаксел. Пул примордиальных фолликулов у животных этих групп статистически значимо сокращался в 1,5–2 раза. Количество двух- и многослойных фолликулов снижалось на фоне введения эпирубицина и этопозидов. В половых железах крыс, получавших эпирубицин, уменьшалось число граафовых пузырьков. Общее количество структурно-функциональных элементов сокращалось в половых железах животных, которым вводили эпирубицин и этопозид. Через 180 сут по-

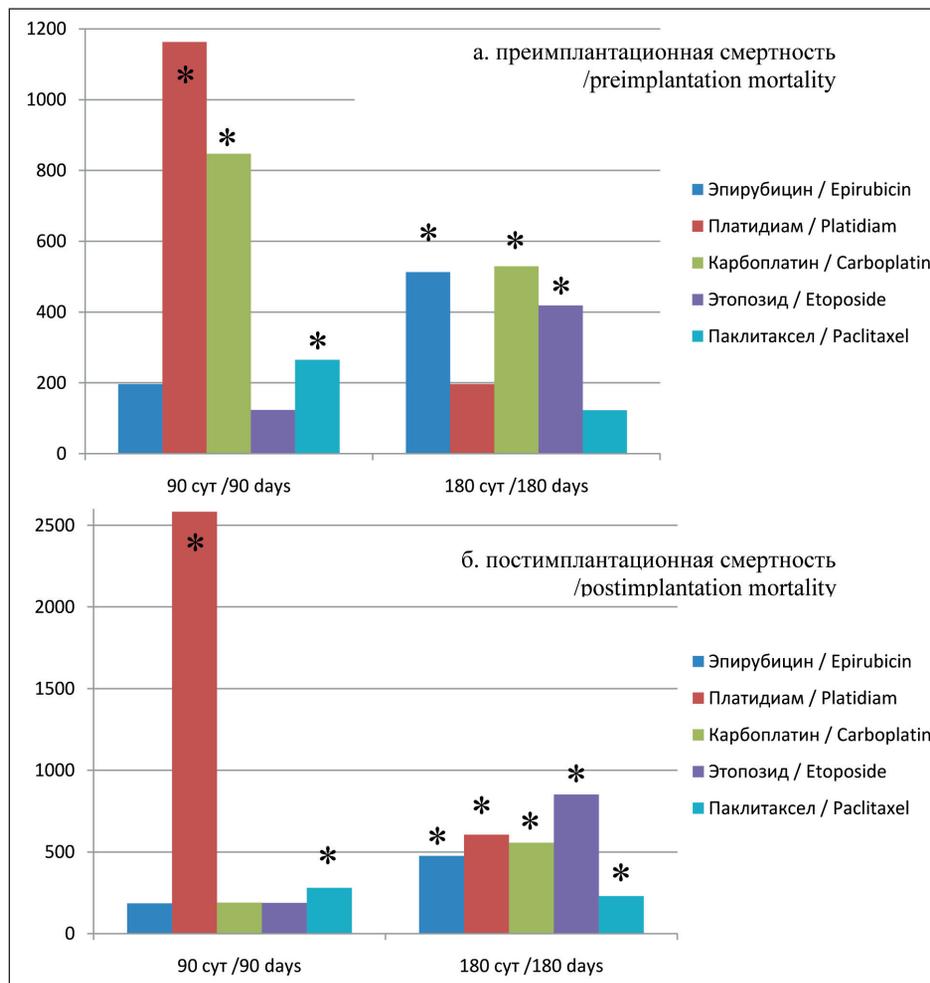


Рис. 1. Эмбриональная гибель у самок в отдаленные сроки после введения цитостатических препаратов (% от контроля). Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$, U -критерий Манна – Уитни)
 Fig. 1. Embryonic death in females in the long term after administration of cytostatic drugs (% of control). Notes: * – statistically significant differences compared to the control ($p \leq 0,05$, Mann – Whitney U test)

сле начала эксперимента признаки более раннего, чем в контроле, снижения фолликулярного пула отмечались в яичниках животных всех экспериментальных групп. Количество примордиальных фолликулов статистически значимо сокращалось – в 1,3–3,6 раза, двух- и многослойных – в 1,4–2,0 раза (исключение составили животные, получавшие карбоплатин), общее число структурно-функциональных элементов – в 1,3–2,7 раза (кроме самок, которым вводили карбоплатин). Введение эритромицина приводило также к снижению количества овулирующих фолликулов и снижению атретических процессов. Способность животных к спариванию и зачатию сохранялась на уровне контрольных значений у животных всех экспериментальных групп ($p \geq 0,05$). Гибель плодов до и после имплантации через 90 сут после начала эксперимента возрастала у крыс-самок, получавших платиноиды и паклитаксел (рис. 1а, б). Наиболее

высокие значения этих показателей отмечались на фоне введения платидиама. Через 180 дней после начала эксперимента эмбриональная смертность оказалась повышенной у крыс всех экспериментальных групп (рис. 1а, б).

Количество примордиальных фолликулов на фоне совместного использования цитостатического препарата и рГ-КСФ превышало контрольные значения в 1,4 раза, двух- и многослойных фолликулов – в 2,3 раза, количество атретических фолликулов снижалось в 1,4 раза (рис. 2). Содержание антимюллерова гормона в плазме крови у крыс-самок, которым вводили один цитостатический препарат, сокращалось на 25 %, при совместном использовании этопозид и рГ-КСФ этот показатель статистически значимо не отличался от такового у интактных животных (фон, рис. 3.). Показатели эмбриональной смертности через 90 сут после сочетанного введения

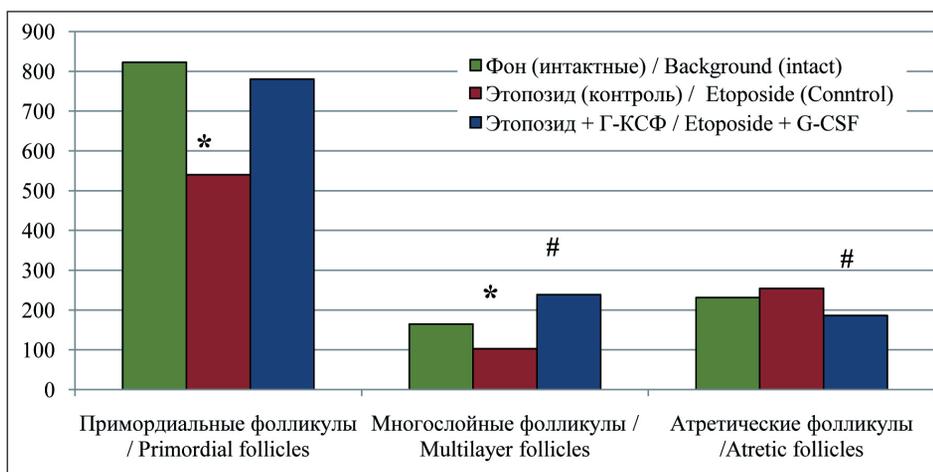


Рис. 2. Количество структурно-функциональных элементов яичников крыс через 1 сут после введения этопозид и Г-КСФ.

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p \leq 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); # – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Fig. 2. The number of structural and functional elements of rat ovaries 1 day after administration of etoposide and G-CSF.

Notes: * – statistically significant differences compared to the background ($p \leq 0.05$, Mann – Whitney U test); # – statistically significant differences compared to the control ($p \leq 0.05$, Mann – Whitney U test); G-CSF – granulocyte colony stimulating factor

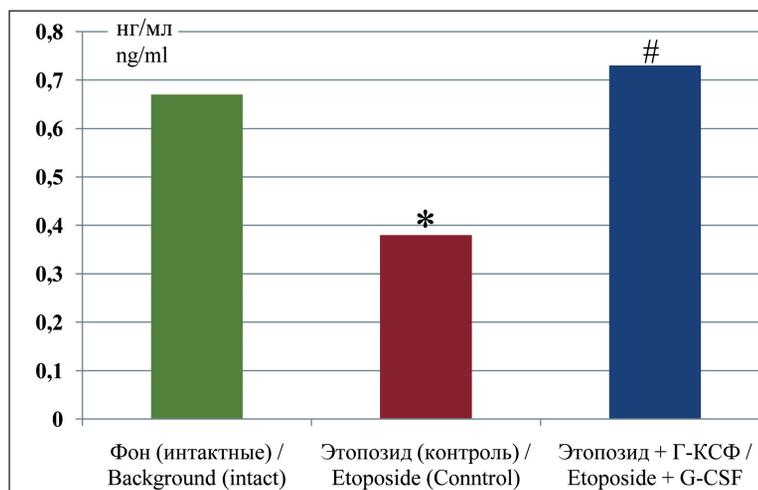


Рис. 3. Влияние ГКСФ на концентрацию антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови половозрелых крыс-самок, получавших этопозид.

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p \leq 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); # – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Fig. 3. The effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on the concentration of antimüllerian hormone (AMH) in the blood serum of adult female rats treated with etoposide. Notes: * – statistically significant differences compared to the background ($p \leq 0.05$, Mann – Whitney U test); # – statistically significant differences compared to the control ($p \leq 0.05$, Mann – Whitney U test); G-CSF – granulocyte colony stimulating factor

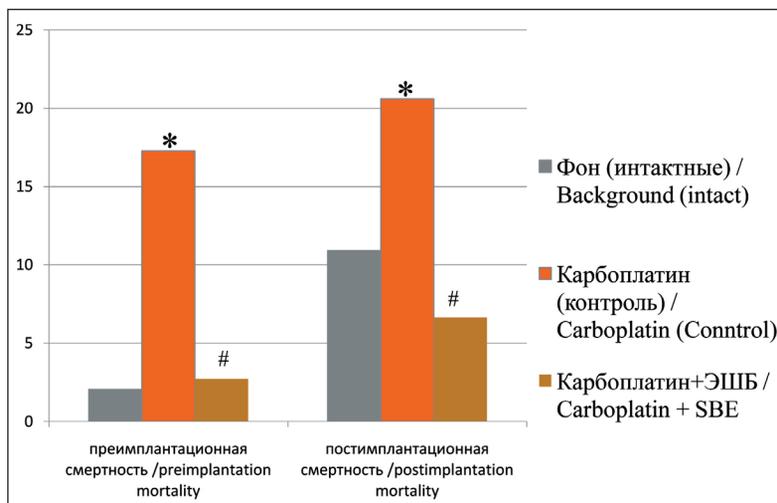


Рис. 4. Влияние экстракта шлемника байкальского на показатели эмбриональной гибели у крыс-самок, получавших карбоплатин за 90 сут до спаривания с интактными самцами. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p \leq 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); # – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); ЭШБ – экстракт шлемника байкальского

Fig. 4. Effect of Baikal Scutellaria extract on fetal mortality in female rats treated with carboplatin 90 days before mating with intact males. Notes: * – statistically significant differences compared to the background ($p \leq 0.05$, Mann – Whitney U test); # – statistically significant differences compared to the control ($p \leq 0.05$, Mann – Whitney U test); SBE – Scutellaria Baicalensis extract

карбоплатина и экстракта шлемника байкальского оказались сниженными до уровня интактных животных (рис. 4).

Обсуждение

Результаты эксперимента показали, что исследуемые виды цитостатических воздействий приводили к раннему истощению овариального резерва, но сроки его наступления существенно варьировали. Наиболее раннее сокращение фолликулярного пула наблюдалось в яичниках крыс, которым вводили эпирубицин, наименьшее – карбоплатин. Полученные данные подтверждают предположения Н.А. Kim et al. о высокой токсичности антрациклинов (сопоставимой с таковой при использовании циклофосфана) на овариальный резерв [8]. Данные литературы об отдаленных последствиях действия платиноидов на яичники носят противоречивый и предварительный характер [9, 10]. Истощение овариального резерва, по результатам настоящего исследования, на фоне введения платиноидов оказалось менее выраженным, чем при использовании других препаратов, что согласуется с данными Н. Roness et al., свидетельствующими о том, что эти соединения не приводят к существенной гибели примордиальных фолликулов [9]. Сравнительный анализ фолликулярного пула на фоне введения платидиума и карбоплатина показывает, что после использования последнего вероятность наступления более ранней менопаузы ниже. Это может быть обусловлено тем, что платидиум вызывает более высокий уровень окислительного стресса в клетках, чем карбоплатин [11]. Величина репродуктивного токсикологического потенциала паклитаксела на яичники, судя по данным литературы, не позволяет однозначно ответить на вопрос о сроках наступления ранней менопаузы [12]. Результаты настоящего исследования показали, что отдаленные эффекты паклитаксела имеют умеренную степень выраженности. В экспериментальной работе A. Stefansdottir et al., проведенной *in vitro*, показано,

что при введении этопозида ооциты, заключенные в фолликулярный эпителий, сохраняются [13]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенном сокращении овариального резерва в отдаленные сроки после введения этопозида. Обобщая полученные данные, можно заключить, что, судя по количественным показателям фолликулярного пула в отдаленные сроки после введения препаратов, токсичность исследуемых средств снижается в следующем порядке: эпирубицин → этопозид → паклитаксел → платидиум → карбоплатин. Способность к оплодотворению и к зачатию сохраняется, что свидетельствует о том, что существенного нарушения гормонального фона не наблюдается. Однако их репродуктивный потенциал, на фоне введения всех препаратов, ограничен из-за повышенной эмбриональной гибели. Анализ причин эмбриональной смертности у женщин показывает, что более чем в 50 % случаев это является результатом генетических аномалий оплодотворенной яйцеклетки, и прежде всего анеуплоидии [14]. Отмеченные выше факты повышения эмбриональной смертности могут быть обусловлены генетическими повреждениями, так как все исследуемые препараты обладают способностью вызывать численные аномалии хромосом, в том числе и в ооцитах примордиальных фолликулов [9]. Исследования последних лет показали, что к числу причин потери плода принадлежит также повреждение митохондриальной ДНК [15], которая является мишенью действия ряда цитостатических препаратов (платиноидов, паклитаксела) [16]. В связи с этим нельзя исключить, что многократное возрастание эмбриональной гибели, выявленное в настоящем исследовании после введения препаратов платины, а также паклитаксела, обусловлено не только анеуплоидией, но и токсичностью на митохондриальную ДНК. При анализе результатов показателей эмбриональной гибели в зависимости от сроков скрещивания (90 и 180 сут) обращает на себя внимание тот факт, что при введении одних

препаратов эмбриональная смертность уменьшается с течением времени (платиноиды, паклитаксел), а при других (этопозид, эпирубицин), напротив, возрастает. Это может быть обусловлено различным функциональным состоянием системы репарации ДНК ооцитов примордиальных фолликулов после воздействия каждого из используемых препаратов. На основании полученных данных можно, вероятно, заключить, что для таксанов и платиноидов сроки зачатия после химиотерапии должны быть максимально продлены, в то время как после введения антрациклиновых антибиотиков и ингибиторов топоизомеразы с течением времени вероятность деторождения снижается.

С точки зрения отдаленных последствий химиотерапии важными являются защита пула ооцитов примордиальных фолликулов от гибели и поиск путей защиты их генома. На начальных этапах таких исследований наиболее важным является вопрос о том, может ли предполагаемое средство защиты использоваться пациентами с онкологическим анамнезом. С этой точки зрения одним из возможных средств защиты примордиальных фолликулов является рчГ-КСФ. В плане онкологической безопасности это лекарственное средство достаточно хорошо протестировано. Кроме того, доказана его терапевтическая активность в лечении ряда репродуктивных патологий женщин [17]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что рчГ-КСФ является эффективным средством предотвращения гибели примордиальных фолликулов, что, безусловно, должно привести к увеличению длительности репродуктивного периода. Защитный эффект рчГ-КСФ может быть следствием его антиапоптотических свойств [18], а также связан с выявленной в настоящем исследовании способностью повышать

уровень антимюллера гормона, который ингибирует рост первичного фолликула [9].

Фармакологические стратегии улучшения репарации ДНК ооцитов примордиальных фолликулов от цитостатического воздействия сегодня активно разрабатываются, но эти исследования находятся пока на предварительных стадиях изучения [3, 19]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что с этой целью можно использовать экстракт шлемника байкальского. Это растительное средство обладает умеренной противоопухолевой активностью и снижает побочные эффекты цитостатических препаратов [20]. Кроме того, экстракт шлемника байкальского характеризуется наличием антимутагенных свойств [21]. Механизм антимутагенной активности этого препарата может быть связан с его установленными антиоксидантными свойствами [22].

Заключение

В отдаленные сроки (через 90 и 180 сут) после введения всех исследуемых препаратов способность животных к спариванию и зачатию сохраняется, однако выявляются признаки раннего истощения овариального резерва и снижение репродуктивного потенциала. Степень риска наступления ранней менопаузы повышена в большей степени после использования эпирубина, этопозиды и паклитаксела, в меньшей степени – после платинидиамы и карбоплатины. Репродуктивный потенциал животных сокращен из-за высокой эмбриональной гибели. Наиболее токсичными в этом плане оказались платиносодержащие препараты. Эффективными средствами повышения репродуктивного потенциала являются рчГ-КСФ и экстракт шлемника байкальского.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Bedoschi G.M., Navarro P.A., Oktay K.H.* Novel insights into the pathophysiology of chemotherapy-induced damage to the ovary. *Panminerva Med.* 2019 Mar; 61(1): 68–75. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03494-8.
2. *Spears N., Lopes F., Stefansdotir A., Rossi V., De Felici M., Anderson R.A., Klingler F.G.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(6): 673–693. doi: 10.1093/humupd/dmz027.
3. *Winship A.L., Stringer J.M., Liew S.H., Hutt K.J.* The importance of DNA repair for maintaining oocyte quality in response to anti-cancer treatments, environmental toxins and maternal ageing. *Hum Reprod Update.* 2018 Mar 1; 24(2): 119–134. doi: 10.1093/humupd/dmy002.
4. *Yuksel A., Bildik G., Senbabaoglu F., Akin N., Arvas M., Unal F., Kilic Y., Karanfil I., Eryilmaz B., Yilmaz P., Ozkanbas C., Taskiran C., Aksoy S., Guzel Y., Balaban B., Ince U., Iwase A., Urman B., Oktem O.* The magnitude of gonadotoxicity of chemotherapy drugs on ovarian follicles and granulosa cells varies depending upon the category of the drugs and the type of granulosa cells. *Hum Reprod.* 2015 Dec; 30(12): 2926–35. doi: 10.1093/humrep/dev256.
5. *Poorvu P.D., Frazier A.L., Feraco A.M., Manley P.E., Ginsburg E.S., Laufer M.R., LaCasce A.S., Diller L.R., Partridge A.H.* Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Apr 9; 3(1): pkz008. doi: 10.1093/jncics/pkz008.
6. *Garcia-Rodriguez A., Gosalvez J., Ashok A., Roy R., Johnston S.D.* DNA Damage and Repair in Human Reproductive Cells. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(1): 31. doi: 10.3390/ijms20010031.
7. *Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Шреде О.В., Гуськова Т.А., Верстакова О.Л., Сюбаев Р.Д.* Методические

рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2013. С. 80–93. [*Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyeva A.M., Shrede O.V., Gus'kova T.A., Versta-kova O.L., Sjubaev R.D.* Methodical recommendations for the study of reproductive toxicity of medicines. Guidelines for preclinical studies of drugs. Moscow, 2013. P. 80–93. (in Russian)].

8. *Kim H.A., Choi J., Park C.S., Seong M.K., Hong S.E., Kim J.S., Park I.C., Lee J.K., Noh W.C.* The ASTRRA trial investigators. Post-chemotherapy serum anti-Müllerian hormone level predicts ovarian function recovery. *Endocr Connect.* 2018 Aug 1; 7(8): 949–956. doi: 10.1530/EC-18-0180.

9. *Roness H., Kalich-Philosoph L., Meirov D.* Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct; 20(5): 759–74. doi: 10.1093/humupd/dmu019.

10. *Nguyen Q.N., Zerafa N., Liew S.H., Morgan F.H., Strasser A., Scott C.L., Findlay J.K., Hickey M., Hutt K.J.* Loss of PUMA protects the ovarian reserve during DNA-damaging chemotherapy and preserves fertility. *Cell Death Dis.* 2018 May 23; 9(6): 618. doi: 10.1038/s41419-018-0633-7.

11. *Marullo R., Werner E., Degtyareva N., Moore B., Altavilla G., Ramalingam S.S., Doetsch P.W.* Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions. *PLoS One.* 2013 Nov 19; 8(11): e81162. doi: 10.1371/journal.pone.0081162.

12. *Kim Y.Y., Kim W.O., Liu H.C., Rosenwaks Z., Kim J.W., Ku S.Y.* Effects of paclitaxel and cisplatin on in vitro ovarian follicle devel-

opment. Arch Med Sci. 2019 Oct; 15(6): 15101519. doi: 10.5114/aoms.2019.81730.

13. *Stefansdottir A., Johnston Z.C., Powles-Glover N., Anderson R.A., Adams I.R., Spears N.* Etoposide damages female germ cells in the developing ovary. BMC Cancer. 2016 Aug 11; 16(1): 482. doi: 10.1186/s12885-016-2505-9.

14. *Смирнова А.Д., Зыряева Н.А., Анишина М.Б.* Возрастные изменения и риск хромосомных аномалий в ооцитах человека. Проблемы репродукции. 2019; (2): 16–26. [*Smirnova A.D., Zyrjaeva N.A., Anshina M.B.* Age-related changes and the risk of chromosomal abnormalities in human oocytes. Problems of Reproduction. 2019; (2): 16–26. (in Russian)].

15. *Mikula-Pietrasik J., Witucka A., Pakula M., Uruski P., Begier-Krasińska B., Niklas A., Tykarski A., Książek K.* Comprehensive review on how platinum- and taxane-based chemotherapy of ovarian cancer affects biology of normal cells. Cell Mol Life Sci. 2019; 76(4): 681–697. doi: 10.1007/s00018-018-2954-1.

16. *Cocetta V., Ragazzi E., Montopoli M.* Mitochondrial Involvement in Cisplatin Resistance. Int J Mol Sci. 2019; 20(14): 3384. doi: 10.3390/ijms20143384.

17. *Eftekhari M., Naghshineh E., Khani P.* Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. J Res Med Sci. 2018; 23: 7. doi: 10.4103/jrms.JRMS_628_17.

18. *Zhai S.Z., Guo H.D., Li S.Q., Zhao X.S., Wang Y., Xu L.P., Liu K.Y., Huang X.J., Chang Y.J.* Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Proliferation and Apoptosis of B Cells in Bone Marrow of Healthy Donors. Transplant Proc. 2020; 52(1): 345–352. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.004.

19. *Hao X., Anastácio A., Liu K., Rodriguez-Wallberg K.A.* Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments-A Review. Int J Mol Sci. 2019 Sep 23; 20(19): 4720. doi: 10.3390/ijms20194720.

20. *Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Гольдберг В.Е.* Растения в комплексной терапии опухолей. М., 2008. 232 с. [*Gol'dberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Krylova S.G., Gol'dberg V.E.* Plants in the treatment of tumors. Moscow, 2008. 232 p. (in Russian)].

21. *Неупокоева О.В., Воронова О.Л., Чурин А.А., Шилова И.В., Кузовкина И.Н.* Коррекция цитогенетических эффектов паклитаксела и цисплатина экстрактом корней шлемника байкальского. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76(12): 24–27. [*Neupokoeva O.V., Voronova O.L., Churin A.A., Shilova I.V., Kuzovkina I.N.* Correction of the cytogenetic effects of paclitaxel and cisplatin with an extract of the roots of *Scutellaria baicalensis*. Experimental and Clinical Pharmacology. 2013; 76(12): 24–27. (in Russian)].

22. *Потанова А.А., Доркина Е.Г., Сергеева Е.О., Саджая Л.А.* Влияние сухого экстракта из корней Шлемника Байкальского (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) на развитие окислительного стресса, вызванного циклофосфаном. Современные проблемы науки и образования. 2013; (6). [*Potanova A.A., Dorkina E.G., Sergeeva E.O., Sadzhaja L.A.* The effect of dry extract from the roots of *Shlemnik Baikalsky* (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) on the development of oxidative stress caused by cyclophosphamide. Modern Problems Sciences and Education. 2013; (6). (in Russian)].

Поступила/Received 08.06.2020
Принята в печать/Accepted 23.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Татьяна Геннадьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9421-2017. ORCID: 0000-0002-0651-4841. Author ID (Scopus): 6602710212.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600.

Полуэктова Марина Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: marikotomsk@gmail.com. Researcher ID (WOS): J-1748-2017. ORCID: 0000-0002-9052-3096. Author ID (Scopus): 6506366642.

Вычужанина Анна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): J-1763-2017. ORCID: 0000-0001-6151-0985. Author ID (Scopus): 54400640200.

Щемерова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): D-1212-2018. ORCID: 0000-0002-0895-9000. Author ID (Scopus): 9842887800.

Григорьева Валерия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): J-2316-2017. ORCID: 0000-0003-1863-088X. Author ID (Scopus): 157649622003.

Лигачёва Анастасия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vittelli@mail.ru. Researcher ID (WOS): P-6962-2014. ORCID: 0000-0002-3337-151. Author ID (Scopus): 25653816900.

Бохан Елена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5289-8079.

ВКЛАД АВТОРОВ

Боровская Татьяна Геннадьевна: существенный вклад в разработку концепции и интерпретацию научной работы, составление черновика рукописи, утверждение публикуемой версии рукописи.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Полуэктова Марина Евгеньевна: сбор, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, оформление окончательного варианта рукописи.

Вычужанина Анна Владимировна: сбор, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи.
Щемерова Юлия Александровна: сбор, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, оформление окончательного варианта статьи.

Григорьева Валерия Александровна: сбор, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи.

Лигачёва Анастасия Александровна: сбор, статистический анализ данных, написание черновика рукописи.

Бохан Елена Александровна: сбор, статистический анализ данных, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana G. Borovskaya, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9421-2017. Author ID (Scopus): 6602710212.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goldbergve@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600.

Marina E. Poluektova, PhD, Senior Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-1748-2017. Author ID (Scopus): 6506366642.

Anna V. Vychuzhanina, PhD, Senior Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-1763-2017. Author ID (Scopus): 54400640200.

Yuliya A. Shchemerova, PhD, Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): 1212-2018. Author ID (Scopus): 9842887800.

Valeria A. Grigoreva, Junior Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2316-2017. Author ID (Scopus): 157649622003.

Anastasia A. Ligacheva, PhD, Research, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-6962-2014. ORCID: 0000-0002-3337-1516. Author ID (Scopus): 25653816900.

Elena A. Bokhan, Junior Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Tatyana G. Borovskaya: significant contribution to the development of the concept and interpretation of scientific work, compilation of a draft manuscript, approval published version of the manuscript.

Viktor E. Goldberg: critical review with valuable intellectual content.

Marina E. Poluektova: collection, statistical analysis and interpretation data, writing a draft manuscript, finalizing manuscripts.

Anna V. Vychuzhanina: collection, statistical analysis and interpretation data, writing a draft manuscript.

Yuliya A. Shchemerova: collection, statistical analysis and interpretation data, writing a draft manuscript.

Valeria A. Grigoreva: collection, statistical analysis and interpretation data, writing a draft manuscript.

Anastasia A. Ligacheva: collection and statistical analysis data, writing a draft manuscript.

Elena A. Bokhan: collection data, writing a draft manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Сагакянц А.Б., Кит О.И., Ульянова Е.П., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Шульгина О.Г., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А., Шапошников А.В. Особенности экспрессии CD133 и CD44 маркеров опухолевых стволовых клеток при метастатическом и неметастатическом раке желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 97–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-97-104

For citation: Sagakyants A.B., Kit O.I., Ulyanova E.P., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Shulgina O.G., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Samoilenko N.S., Dzhenkova E.A., Shaposhnikov A.V. Features of expression of CD133 and CD44 markers of tumor stem cells with metastatic and non-metastatic gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 97–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-97-104

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD133 И CD44 МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ И НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

А.Б. Сагакянц, О.И. Кит, Е.П. Ульянова, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова,
О.Г. Шульгина, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Н.С. Самойленко,
Е.А. Дженкова, А.В. Шапошников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: asagak@rambler.ru

Аннотация

Введение. В структуре смертности рак желудка (РЖ) занимает второе место, что обусловлено поздней диагностикой в сочетании с агрессивным течением заболевания. Особую роль в патогенезе и метастазировании опухоли отводят опухолевым стволовым клеткам, ответственным за устойчивость к химио- и радиотерапии и обуславливающим прогрессию опухоли. **Цель исследования** – определение CD44 и CD133 маркеров опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли при неметастатическом и метастатическом раке желудка с использованием иммуногистохимического метода. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование опухолевой ткани у больных раком желудка: 1-я группа – 20 больных РЖ Т3–4aN0–3M0, степень дифференцировки опухоли – G2, средний возраст – 58,9 ± 9,7 года; 2-я группа – 20 больных РЖ Т3–4aN0–3M1 с метастатическим поражением брюшины, степень дифференцировки опухоли – G2, средний возраст – 53,4 ± 11,9 года. Экспрессию CD44 и CD133 в ткани опухолей осуществляли иммуногистохимическим методом. **Результаты.** Выявлены отличия в количестве опухолевых клеток, экспрессирующих CD44 маркер при наличии и отсутствии метастазов у больных раком желудка – их количество составило 10,0 ± 3,08 % и 6,0 ± 2,3 % соответственно. При этом CD133 молекула при наличии метастазов выявлялась в 95 %, при их отсутствии – в 80 % случаев. Средний уровень CD133⁺-клеток при метастатическом раке желудка составил 21,3 ± 11,6 %, при локализованном – 10,0 ± 2,4 %. **Заключение.** Степень экспрессии выбранных молекул имела характерные отличия у больных различными формами рака желудка, что может быть использовано в дальнейшем для понимания результатов лечения и прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, рак желудка, иммуногистохимическая идентификация, CD133, CD44.

FEATURES OF EXPRESSION OF CD133 AND CD44 MARKERS OF TUMOR STEM CELLS WITH METASTATIC AND NON-METASTATIC GASTRIC CANCER

A.B. Sagakyants, O.I. Kit, E.P. Ulyanova, E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, O.G. Shulgina, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, N.S. Samoilenko, E.A. Dzhenkova, A.V. Shaposhnikov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14th Line Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia. E-mail: asagak@rambler.ru

Abstract

Background. Gastric cancer is the second leading cause of cancer-related death due to advanced disease. A special role in the pathogenesis and metastasis of the tumor is assigned to tumor stem cells (TSC), responsible for resistance to chemotherapy and radiotherapy and causing tumor progression. **Objective:** to determine the CD44 and CD133 markers of TSC in tumor tissues of non-metastatic and metastatic gastric cancer using the immunohistochemical method. **Material and Methods.** A prospective study of tumors in patients with gastric cancer was conducted: Group 1 – 20 people with T3–4aN0–3M0G2 tumor, average age 58.9 ± 9.7 ; Group 2 – 20 people with T3–4aN0–3M1G2 tumor, with metastases in the peritoneum, average age 53.4 ± 11.9 . The expression of CD44 and CD133 in the tumor tissue was determined by immunohistochemistry. **Results.** Differences were found in the number of tumor cells expressing the CD44 marker in the presence and absence of metastases in patients with gastric cancer – their number was 10.0 ± 3.08 and 6.0 ± 2.3 , respectively. The CD133 molecule was detected in 100 % of cases having metastases, while in cases having no metastases, the marker was detected only in 80 % of cases. The average percentage of CD133 + cells was 21.3 ± 11.6 % in patients with metastatic gastric cancer and 10.0 ± 2.4 % in patients having no metastases. **Conclusion.** The degree of expression of the CD44 and CD133 markers had characteristic differences in patients with gastric cancer, which can be used further to explain the results of the treatment and the prognosis of the disease.

Key words: tumor stem cells, gastric cancer, immunohistochemical identification, CD133, CD44.

Введение

Рак желудка (РЖ) – одна из форм опухолей, которая, несмотря на предпринимаемые усилия фундаментальной и прикладной науки, по-прежнему занимает второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Это свидетельствует о поздней диагностике и агрессивном течении данного заболевания [1]. Процессы прогрессирования РЖ, вероятность метастазирования и развитие устойчивости к применяемой терапии определяются особенностями экспрессии генов, изменением фенотипа опухолевых клеток, что сопровождается закономерными метаболическими, морфологическими и иммунологическими их изменениями [2, 3]. Указанные свойства опухолей во многом определяются наличием отдельной субпопуляции клеток – опухолевых, раковых стволовых клеток (ОСК, РСК). Показано, что фенотипические маркеры, обнаруживаемые на ОСК, представлены и на определенных типах соматических клеток организма человека – на эмбриональных и мезенхимальных стволовых клетках [4].

В разных опухолях ОСК экспрессируют различные маркеры и их комбинации, которые выявляются также на нормальных стволовых клетках или клетках-предшественниках, элементах стромы

опухоли или опухолевых клетках, не имеющих свойств стволовых, поэтому, возможно, только часть клеток, выбранных по их экспрессии, является ОСК. К настоящему моменту окончательно не решен вопрос о стабильности фенотипа ОСК в процессе прогрессирования опухоли или при переходе из систем *in vivo* к *in vitro*. Кроме того, разные подтипы опухолей одного органа могут иметь ОСК, экспрессирующие разные маркеры [5].

Для идентификации ОСК при раке желудка чаще всего используют фенотипический маркер CD44, наличие которого с высокой вероятностью может указывать на данный тип клеток. Использование же CD133 при обнаружении РСК при раке желудка отмечается не так часто, и его информативность при данной форме опухолей обсуждается. Накоплен определенный опыт исследования ОСК при различных солидных опухолях, однако вопросы, связанные с особенностями фенотипической организации и «поведения» данной популяции клеток при ряде заболеваний, в частности при различных формах рака желудка, остаются не полностью изученными.

Целью исследования явилось определение особенностей экспрессии CD44 и CD133 маркеров ОСК в ткани опухоли при неметастатическом и

метастатическом раке желудка с использованием иммуногистохимического метода.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование, в которое были включены 40 больных раком желудка в возрасте от 30 до 80 лет. Всем больным перед операцией проводилось стандартное обследование, включающее анализ лабораторных показателей, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, определение функций внешнего дыхания, ЭКГ, ЭГДС, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза. Больные давали письменное информированное согласие на проведение исследований и были разделены на две группы: 1-я группа (n=20) – рак желудка T3–4aN0–3M0, степень дифференцировки – G2, средний возраст $58,9 \pm 9,7$ года; 2-я группа (n=20) – рак желудка T3–4aN0–3M1 с метастатическим поражением брюшины, степень дифференцировки – G2, средний возраст $53,4 \pm 11,9$ года.

Для исследования осуществляли забор операционного материала, в котором производились несколько параллельных горизонтальных разрезов через всю опухоль. При этом избегали очагов некроза, так как для исследования были необходимы образцы визуально сохранной опухоли. Для фиксации материала использовали раствор 10 % нейтрального забуференного формалина с последующей стандартной проводкой дегидратантами; в конце образцы заключали в парафин. Приготавливали срезы толщиной 3–5 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

Имуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили в PT-LinkThermo.

Для определения экспрессии CD44 и CD133 на опухолевых клетках иммуногистохимическим методом использовали моноклональные мышинные антитела к CD44 клон 156-3C11 (Thermo Scientific) в разведении 1:2500 и поликлональные кроличьи антитела к CD133 (Cloud-Clone Corp.) в разведении 1:700 с использованием автостейнера Thermo Scientific; для демаскировки антигена CD133 применяли буфер 10 mM Tris, 1 mM EDTA (pH 9,0), для CD44 – аналогичный буфер pH 6,0.

Оценивали мембранную окраску в 10 % и более всех опухолевых клеток; характеризовали интенсивность окрашивания клеточной мембраны: 0, + – слабое, ++ – умеренное, +++ – сильное окрашивание. При наличии интенсивности окрашивания ++ и +++ случай рассматривался как позитивный. Экспрессия белка CD44 имеет мембранную локализацию и определялась как положительная, когда окрашивание было выявлено в 10 % (cut-off) и

более всех опухолевых клеток. Белок CD133 также имеет мембранную локализацию; его экспрессию считали положительной, когда окрашивание было выявлено в более 5 % всей опухоли. На рис. 1 и 2 представлены примеры результатов ИГХ окрашивания препаратов при РЖ для выявления CD44⁺- и CD133⁺-клеток.

Результаты измерений количественных показателей представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, m – среднеквадратичное отклонение. Проверка на нормальность закона распределения показателей проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения средних значений количественных показателей в группах, в случае нормального закона распределения, использовали параметрический критерий Стьюдента, в противном случае – непараметрический критерий Манна–Уитни. Для анализа связи между факторным и результативным признаками использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В нашем исследовании позитивная экспрессия CD44⁺ в клетках опухоли пациентов без метастазов выявлена в 4 (20 %), в то время как при метастатическом РЖ – в 13 (65 %) случаях. Следует отметить, что в группе с метастазами разброс позитивно-окрашенных клеток по экспрессии CD44 находился в пределах от 9 до 15 %, в среднем составив $10,0 \pm 3,08$ %, тогда как в группе без метастазов – этот показатель варьировал от 1 до 13 %, где средние значения CD44⁺ клеток составили $6,0 \pm 2,3$ %. В результате сравнения были отмечены статистически значимые по критерию χ^2 различия в исследуемых группах – 8,256 при $p=0,004$.

При исследовании экспрессии CD133 установлено, что положительная реакция CD133 в клетках опухоли у больных с диссеминированным РЖ наблюдалась в 19 (95 %), тогда как при локализованном РЖ – в 16 (80 %) случаях. Разброс положительно окрашенных клеток в группе с метастазами был значительный и составлял от 10 до 40 %, в среднем – $21,3 \pm 11,6$ %, а в группе без метастазов – от 1 до 14 %, составив в среднем $10,0 \pm 2,4$ %. В результате были отмечены статистически значимые по критерию χ^2 различия в сравниваемых группах – 4,444 при $p=0,036$.

Обсуждение

Несмотря на то, что до настоящего времени нет однозначных маркеров, позволяющих идентифицировать ОСК, в современных исследованиях накоплен опыт, подтверждающий целесообразность определения экспрессии ряда молекул, указывающих на наличие уникальных свойств данной группы клеток в гетерогенной опухолевой популяции. В качестве данных маркеров наиболее часто выступают такие молекулы, как CD44 и CD133.

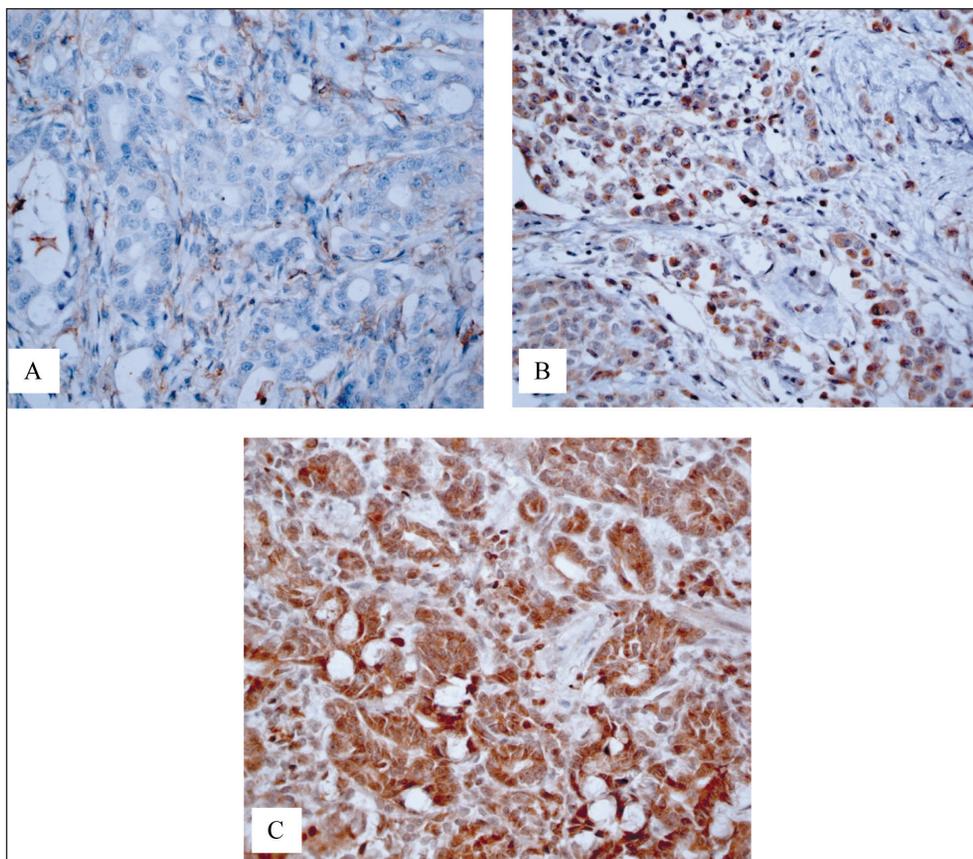


Рис. 1. Экспрессия CD44 маркера в препарате опухоли при РЖ: А – отрицательная экспрессия CD44 (1+) в опухолевых клетках при раке желудка; В – положительная экспрессия CD44 (2+) в опухолевых клетках при раке желудка; С – положительная экспрессия CD44 (3+) в опухолевых клетках при раке желудка. ×400
 Fig. 1. Microphoto. Expression of CD44 marker in a tumor preparation for gastric cancer: А – negative expression of CD44 (1+) in tumor cells in GC. В – positive expression of CD44 (2+) in tumor cells in GC. С – positive expression of CD44 (3+) in tumor cells in GC. ×400

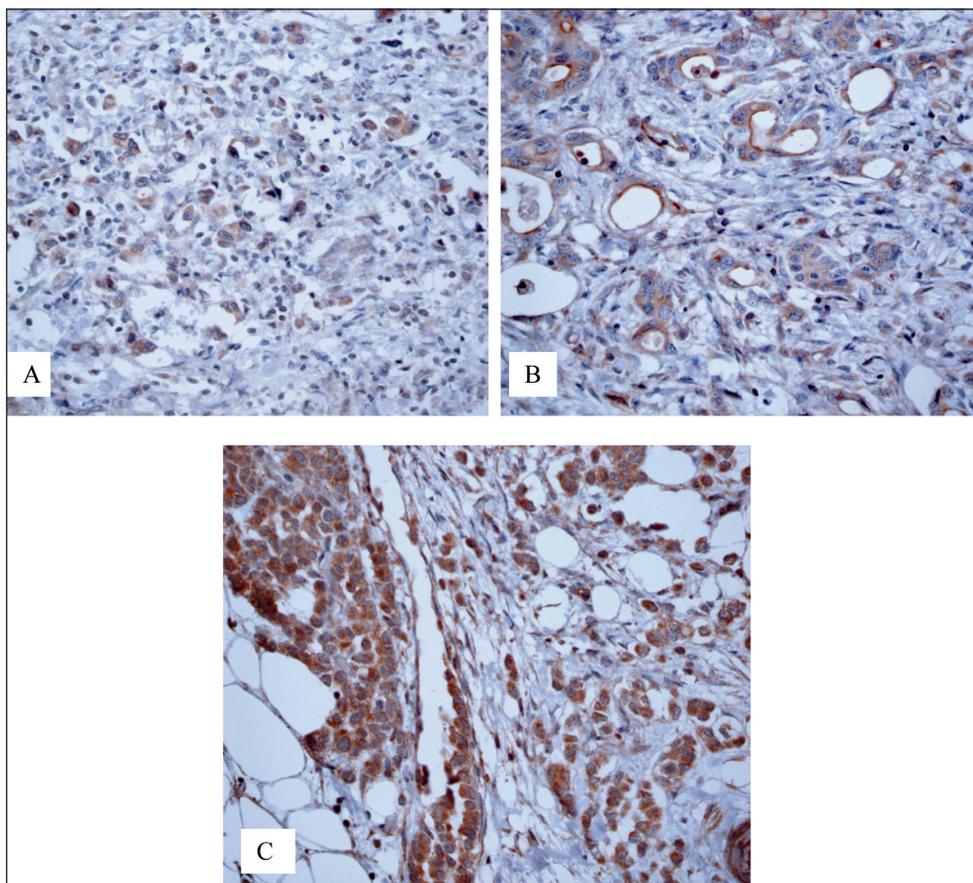


Рис. 2. Микрофото. Экспрессия CD133 маркера в препарате опухоли при РЖ: А – отрицательная экспрессия CD133 (1+) в опухолевых клетках при раке желудка; В – положительная экспрессия CD133 (2+) в опухолевых клетках при раке желудка; С – положительная экспрессия CD133 (3+) в опухолевых клетках при раке желудка. ×400
 Fig. 2. Microphoto. Expression of CD133 marker in a tumor: А – negative expression of CD133 (1+) in tumor cells in GC. В – positive expression of CD133 (2+) in tumor cells in GC. С – positive expression of CD133 (3+) in tumor cells in GC. ×400

CD44 – это адгезивный белок, участвующий во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-межклеточный матрикс посредством своего лиганда – гиалуроновой кислоты, а также коллагена, ламинина, фибронектина, остеопонтина и некоторых гликозаминогликанов. У CD44⁺ опухолевых клеток описана более высокая туморогенность (пролиферативный потенциал, способность к формированию колоний), резистентность к лекарственному воздействию, меньшая склонность к апоптозу по сравнению с CD44⁻ клетками [6]. CD44 изолированно или в комбинации с другими маркерами выявляется на ОСК при раке молочной и поджелудочной железы, простаты, печени, желудка, колоректальном раке (КРР), опухолях головы и шеи [7].

Выявленные в нашем исследовании отличия в экспрессии данного маркера при различных формах рака желудка указывают на то, что процесс метастазирования в данном случае сопровождается увеличением количества клеток в ткани опухоли, формирующих колонии и обладающих способностью давать начало клеткам с повышенным пролиферативным потенциалом, а также обладающих устойчивостью к воздействию проапоптотических сигналов. Все указанные функциональные особенности опосредуются характером взаимодействия клетки с гетерогенным её микроокружением, что будет определяться в том числе и идентифицируемой в данном исследовании молекулой.

Рядом авторов показаны антиапоптотические и прометастатические эффекты активации CD44. Влияя на интенсивность деградации гиалуроновой кислоты и определяя расположение на мембране матрикс-модифицирующих ферментов, CD44 может участвовать в моделировании опухолевого микроокружения, а его расщепление, которое отмечалось в ткани опухоли, способствует увеличению миграционной активности клеток [8, 9].

Функциональная роль увеличения количества CD44⁺-клеток в ткани опухоли с учетом факта различной её выраженности при различных формах злокачественных новообразований требует дальнейшего изучения. Но, вероятно, участвуя во взаимодействии с различными компонентами межклеточного матрикса, CD44 определяет адгезивные свойства клеток, их чувствительность к различным регуляторным факторам, а все это будет определенным образом влиять на формирование метастатического фенотипа опухолевых клеток.

Представляет особый интерес определение экспрессии CD44 маркера в региональных и отдаленных метастатических очагах у больных РЖ, так как в доступной литературе данный вопрос мало изучен. В проведенных нами исследованиях по определению данного маркера в опухолях и метастазах при колоректальном раке было показано, что экспрессия CD44 в опухолях, дающих отдаленные метастазы, выше в клетках первичной опухоли, чем в клетках метастазов [10].

Полученные нами результаты по экспрессии CD44 согласуются с данными некоторых авторов. В частности, в работе A. Afify et al. отмечается снижение экспрессии CD44 маркера в большинстве метастатических опухолей. Показано, что в 65 % случаев метастазов аденокарцином в лимфатические узлы отсутствует экспрессия CD44, в то время как в 92 % случаев первичной опухоли она выявляется [11].

Противоречивые данные получены относительно роли CD44 в прогрессировании опухоли и образовании метастазов при раке толстой кишки [12, 13]. Снижение экспрессии CD44, по одним данным, коррелирует с уменьшением метастатического потенциала клеток КРР [14], по другим – это приводит к увеличению метастатического и миграционного потенциалов [15]. Низкодифференцированные опухоли толстой кишки имеют более высокий уровень экспрессии CD44 по сравнению с высокодифференцированными, и сверхэкспрессия этого маркера ассоциирована с уменьшением выживаемости у пациентов [16].

Другим маркером ОСК наиболее часто выступает CD133 (AC133, промнин-1) – гликопротеин с пятью трансмембранными доменами молекулярной массой 120 кД, взаимодействующий с холестерином [17], имеет 3 изоформы: CD133-1, CD133-2, CD133-3. Молекула ассоциирована с мембранными выпячиваниями, но её функция точно не известна.

В нашей работе выявлено увеличение экспрессии CD133 в ткани опухоли у больных диссеминированным РЖ, что согласуется с данными литературы и может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе [18]. В ряде работ также было показано, что экспрессия антигена CD133 коррелирует с выживаемостью пациентов с аденокарциномой желудка [19]. Кроме того, у пациентов с колоректальной карциномой комбинация CD133, CD44 и CD166 помогает успешно идентифицировать пациентов при рецидиве и метастазировании с низким, средним и высоким риском [20]. Показано, что увеличение агрессивности опухоли сопровождается нарастанием как частоты выявления, так и экспрессии CD133 – в метастатических очагах её уровень соответствует первичной опухоли, из которой происходит диссеминация [21]. Кроме того, определение процентного числа клеток в ткани опухоли при различных формах рака желудка, экспрессирующих CD44 и CD133 с использованием ИГХ, позволило получить сопоставимый результат с проведенным нами ранее исследованием, в ходе которого выбранные маркеры идентифицировались методом проточной цитофлюориметрии [22]. Таким образом, мы полагаем, что иммуногистохимическое определение экспрессии CD44 и CD133 может быть использовано в качестве одного из факторов прогноза течения РЖ.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности распределения клеток, имеющих маркеры ОСК в различных тканях у больных раком желудка, что в дальнейшем может быть использовано при оценке особенностей развития и прогрессирования заболевания, эф-

фективности проводимой терапии. Полученные результаты являются основой для дальнейшего научного поиска в отношении наиболее полной характеристики гетерогенной опухолевой популяции при раке желудка, роли отдельных клеток в росте, прогрессировании и метастазировании опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236 p. (in Russian)].
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Гусарева М.А., Кожушко М.А. Молекулярно-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии крупным фракционированием дозы при раке прямой кишки. Молекулярная медицина. 2017; 15(2): 39–43. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Gusareva M.A., Kozhushko M.A. Molecular and morphological effects of preoperative hypofractionation for rectal cancer. Molecular medicine. 2017; 15(2): 39–43. (in Russian)].
3. Никителова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Владимиров Л.Ю., Позднякова В.В., Лысенко И.Б., Шевченко А.Н., Демидова А.А. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017; 3–2 (195–2): 96–101. [Nikitelova E.A., Kit O.I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Pozdnyakova V.V., Lysenko I.B., Shevchenko A.N., Demidova A.A. Immunologic criteria for the development of distant metastases from colon cancer. Science journal. Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences. 2017; 3–2 (195–2): 96–101. (in Russian)].
4. Kim W.T., Ryu C.J. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells. BMB Rep. 2017 Jun; 50(6): 285–298. doi: 10.5483/bmbrep.2017.50.6.039.
5. Meacham C.E., Morrison S.J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. Nature. 2013 Sep 19; 501(7467): 328–37. doi: 10.1038/nature12624.
6. Wang J.Y., Chang C.C., Chiang C.C., Chen W.M., Hung S.C. Silibinin suppresses the maintenance of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting PP2A/AKT/mTOR pathways. J Cell Biochem. 2012 May; 113(5): 1733–43. doi: 10.1002/jcb.24043.
7. Yeung T.M., Gandhi S.C., Wilding J.L., Muschel R., Bodmer W.F. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Feb 23; 107(8): 3722–7. doi: 10.1073/pnas.0915135107.
8. Louderbough J.M., Schroeder J.A. Understanding the dual nature of CD44 in breast cancer progression. Mol Cancer Res. 2011 Dec; 9(12): 1573–86. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0156.
9. Пучинская М.В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение. Архив патологии. 2016; 2: 47–54. [Puchinskaya M.V. Cancer stem cell markers and their prognostic value. Pathology Archive, 2016; 2: 47–54. (in Russian)].
10. Златник Е.Ю., Кит О.И., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Сагакянц А.Б., Телякова М.А., Егоров Г.Ю., Чупанов Г.М., Черникова Е.Н. Возможная роль стволовых опухолевых клеток в процессах метастазирования колоректального рака. Современные проблемы науки и образования. 2018. 6. [Интернет]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28217> (cited 28.05.2019). [Zlatnik E.Yu., Kit O.I., Novikova I.A., Ulyanova E.P., Sagakants A.B., Telyakova M.A., Egorov G.Y., Chupanov G.M., Chernikova E.N. The possible role of cancer stem cells in metastatic process of colorectal cancer. 2018. 6. [Internet]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28217> (cited 28.05.2019). (in Russian)].

11. Afify A., Durbin-Johnson B., Viridi A., Jess H. The expression of CD44v6 in colon: from normal to malignant. Ann Diagn Pathol. 2016 Feb; 20: 19–23. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.10.010.
12. Du L., Wang H., He L., Zhang J., Ni B., Wang X., Jin H., Cahuzac N., Mehrpour M., Lu Y., Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. Clin Cancer Res. 2008; 14(21): 6751–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034.
13. Nagano O., Saya H. Mechanism and biological significance of CD44 cleavage. Cancer Sci. 2004; 95(12): 930–5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03179.x.
14. Harada N., Mizoi T., Kinouchi M., Hoshi K., Ishii S., Shiiba K., Sasaki I., Matsuno S. Introduction of antisense CD44S cDNA down-regulates expression of overall CD44 isoforms and inhibits tumor growth and metastasis in highly metastatic colon carcinoma cells. Int J Cancer. 2001 Jan 1; 91(1): 67–75. doi: 10.1002/1097-0215(20010101)91:1<67::aid-ijc1011>3.0.co;2-d.
15. Dallas M.R., Liu G., Chen W.C., Thomas S.N., Wirtz D., Huso D.L., Konstantopoulos K. Divergent roles of CD44 and carcinoembryonic antigen in colon cancer metastasis. FASEB J. 2012 Jun; 26(6): 2648–56. doi: 10.1096/fj.12-203786.
16. Ropponen K.M., Eskelinen M.J., Lipponen P.K., Alhava E., Kosma V.M. Expression of CD44 and variant proteins in human colorectal cancer and its relevance for prognosis. Scand J Gastroenterol. 1998 Mar; 33(3): 301–9. doi: 10.1080/00365529850170900.
17. Lingala S., Cui Y.Y., Chen X., Ruebner B.H., Qian X.F., Zern M.A., Wu J. Immunohistochemical staining of cancer stem cell markers in hepatocellular carcinoma. Exp Mol Pathol. 2010 Aug; 89(1): 27–35. doi: 10.1016/j.yexmp.2010.05.005.
18. Kojima M., Ishii G., Atsumi N., Fujii S., Saito N., Ochiai A. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer: a clinicopathological study. Cancer Sci. 2008 Aug; 99(8): 1578–83. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00849.x.
19. Zhao P., Li Y., Lu Y. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma. BMC Cancer. 2010 May 20; 10: 218. doi: 10.1186/1471-2407-10-218.
20. Horst D., Kriegl L., Engel J., Kirchner T., Jung A. Prognostic significance of the cancer stem cell markers CD133, CD44, and CD166 in colorectal cancer. Cancer Invest. 2009 Oct; 27(8): 844–50. doi: 10.1080/07357900902744502.
21. Tan Y., Chen B., Xu W., Zhao W., Wu J. Clinicopathological significance of CD133 in lung cancer: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2014 Jan; 2(1): 111–115. doi: 10.3892/mco.2013.195.
22. Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Златник Е.Ю., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Бондаренко Е.С., Самойленко Н.С., Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Даишкова А.В., Каймакчи Д.О., Егоров Г.Ю., Гречкин Ф.Н. Экспрессия маркеров опухолевых стволовых клеток при различных формах рака желудка. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. [Интернет]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28129> (cited 28.05.2019). [Sagakants A.B., Frantsiyants E.M., Zlatnik E.Yu., Gevorkyan Y.A., Soldatkina N.V., Bondarenko E.S., Samoylenko N.S., Ulyanova E.P., Shulgina O.G., Dashkov A.V., Kaymakchi D.O., Egorov G.Y., Grechkin F.N. Expression of markers of tumor stem cells in different forms of gastric cancer. Modern problems of science and education. 2018; 5. [Internet]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28129> (cited 28.05.2019). (in Russian)].

Поступила/Received 28.05.2019

Принята в печать/Accepted 29.11. 2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сагакянц Александр Борисович, кандидат биологических наук, доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: asagak@rambler.ru. SPIN-код: 7272-1408. Researcher ID (WOS): M-8378-2019. Author ID (Scopus): 24329773900. ORCID: 0000-0003-0874-5261.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Ульянова Елена Петровна, научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1243-9475. AuthorID (РИНЦ): 759154.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Шульгина Оксана Геннадьевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9668-3042. AuthorID (РИНЦ): 886334.

Геворкян Юрий Артушевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8643-2348. AuthorID (РИНЦ): 711165. ORCID: 0000-0003-1957-7363.

Солдаткина Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8392-6679. AuthorID (РИНЦ): 440046. ORCID: 0000-0002-0118-4935.

Самойленко Николай Сергеевич, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Дженкова Елена Алексеевна, доктор биологических наук, доцент, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6206-6222. Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Шапошников Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8756-9438. Author ID (Scopus): 7005752070.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сагакянц Александр Борисович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кит Олег Иванович: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ульянова Елена Петровна: обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Златник Елена Юрьевна: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Новикова Инна Арнольдовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шульгина Оксана Геннадьевна: техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Геворкян Юрий Артушевич: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Солдаткина Наталья Васильевна: редактирование окончательного варианта статьи.

Самойленко Николай Сергеевич: подбор пациентов, анализ и интерпретация данных.

Дженкова Елена Алексеевна: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шапошников Александр Васильевич: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках Госзадания «Изучение возможности применения опухолевых стволовых клеток человека для создания модели ксеногенной опухоли в эксперименте».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander B. Sagakyants, PhD, Associate Professor, Head of Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: asagak@rambler.ru. Researcher ID (WOS): M-8378-2019. Author ID (Scopus): 24329773900. ORCID: 0000-0003-0874-5261.

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena P. Ulianova, Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Elena Yu. Zlatnik, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603160432.

Inna A. Novikova, PhD, Deputy Director General for Science Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Oksana G. Shulgina, Junior Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Yuri A. Gevorkyan, MD, DSc, Professor, Head of Department Abdominal Oncology No. 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1957-7363.

Natalia V. Soldatkina, MD, DSc, Senior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0118-4935.

Nikolay S. Samoilenko, Postgraduate, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Elena A. Dzhenkova, DSc, Associate Professor, Scientific Secretary, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Alexander V. Shaposhnikov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Thoracicabdominal Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 7005752070.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander B. Sagakyants: study conception, statistical processing, data analysis, drafting of the manuscript, critical review for important intellectual content.

Oleg I. Kit: critical review for important intellectual content.

Elena P. Ulianova: data collection and analysis.

Elena Yu. Zlatnik: critical review for important intellectual content.

Inna A. Novikova: study analysis, critical review for important intellectual content.

Oksana G. Shulgina: technical editing, literature review, illustration preparation.

Yuri A. Gevorkyan: critical review for important intellectual content.

Natalia V. Soldatkina: critical review for important intellectual content.

Nikolay S. Samoilenko: data collection and analysis.

Elena A. Dzhenkova: critical review for important intellectual content.

Alexander V. Shaposhnikov: critical review for important intellectual content.

Funding

This work was performed under Government task «Study of the possibility of using human tumor stem cells to create a model of a xenogenic tumor in the experiment».

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114

УДК: 616.8-006

Для цитирования: *Мацко М.В., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Скляр С.С., Улитин А.Ю., Яковенко И.В., Иевлева А.Г., Ершов Г.А., Романько А.А., Нечаева А.С.* Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у взрослых. Три наблюдения из практики. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 105–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114

For citation: *Matsko M.V., Matsko D.E., Imyanitov E.N., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., Yakovenko I.V., Ievleva A.G., Ershov G.A., Romanko A.A., Nechaeva A.S.* Embryonal tumors of the central nervous system in adults: a report of three cases. Review of the literature. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 105–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ. ТРИ НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**М.В. Мацко^{1,2,3,4}, Д.Е. Мацко^{1,2,3,4}, Е.Н. Имянитов^{5,6,7}, С.С. Скляр¹,
А.Ю. Улитин^{1,6}, И.В. Яковенко⁶, А.Г. Иевлева^{5,7}, Г.А. Ершов³, А.А. Романько⁵,
А.С. Нечаева¹**

«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12. E-mail: marinamatsko@mail.ru¹

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а²

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9³

ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72а⁴

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68⁵

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁶

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47⁶

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁷

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская улица, 2⁷

Аннотация

Актуальность. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы – злокачественные новообразования, которые преимущественно встречаются у пациентов детского возраста с пиком заболевания в 4 года. По своим морфологическим характеристикам данные опухоли относятся к группе мелкокругло-глубококлеточных и низкодифференцированных, поэтому гистологическая диагностика сопряжена с определенными трудностями. **Метод и описание случаев.** Представлены три клинических наблюдения пациентов с эмбриональными опухолями центральной нервной системы супратенториальной локализации. В двух случаях (возраст пациентов – 33 и 52 года) при иммуногистохимии верифицирована нейробластома (Syn (+), NSE (+), CD (+) и Ki67 10/40 %) и в третьем (возраст – 37 лет) – ганглионейробластома (Syn (+), NSE (+), CD99 (+) и Ki67 40 %). Всем пациентам проведена лучевая терапия СОД 60 Гр на область оперативного вмешательства и 6 циклов химиотерапии в адьювантном режиме: больные с нейробластомой получили химиотерапию по схеме EP (цисплатин + этопозид), пациент с ганглионейробластомой – темозоломид. **Результат.** В каждом случае в результате лечения был получен объективный ответ. Безрецидивная продолжительность жизни в первом случае (нейробластома) составила 51 мес, общая продолжительность жизни – более 105 мес (8 лет 9 мес); во втором случае (нейробластома) – 25 мес 2 нед и более 26 мес соответственно, у пациента с ганглионейробластомой

безрецидивная продолжительность жизни составила 87 мес, общая продолжительность жизни – более 93 мес (7 лет 9 мес 3 нед). **Заключение.** Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у взрослых являются исключительно редкими новообразованиями, которые отличаются длительным ответом на стандартные лечебные воздействия.

Ключевые слова: эмбриональные опухоли ЦНС, нейробластома, ганглионейробластома, мутации в генах IDH1/2, ген MGMT, ген ERCC1, ген VEGF, ген PDGFRA.

EMBRYONAL TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN ADULTS: A REPORT OF THREE CASES. REVIEW OF THE LITERATURE

M.V. Matsko^{1,2,3,4}, D.E. Matsko^{1,2,3,4}, E.N. Imyanitov^{5,6,7}, S.S. Sklyar¹, A.Yu. Ulitin^{1,6}, I.V. Yakovenko⁶, A.G. Ilevleva^{5,7}, G.A. Ershov³, A.A. Romanko⁵, A.S. Nechaeva¹

Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia¹

12, Mayakovskogo Street, 191014, St. Petersburg, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru¹

Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, St. Petersburg, Russia²

68a, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Russia²

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia³

7/9, Universitetskaya nab., 199034, St. Petersburg, Russia³

Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia⁴

72a, Kondratyevsky pr., 195271, St. Petersburg, Russia⁴

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russia⁵

68, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Russia⁵

I.I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg, Russia⁶

47, Piskarevsky pr., 195067, St. Petersburg, Russia⁶

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia⁷

2, Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russia⁷

Abstract

Background. Embryonal tumors of the central nervous system are malignant neoplasms that mainly occur in pediatric patients with a peak incidence at the age of 4 years. These tumors usually have small round blue cell histology and low differentiation. **Method and case description.** A report of three cases with embryonal CNS tumors of supratentorial localization has been presented. Immunohistochemical analysis classified these tumors as neuroblastoma (2 cases: Syn (+), NSE (+), CD (+) and Ki67 10/40 %; ages were 33 and 52 years) or ganglioneuroblastoma (1 case: Syn (+), NSE (+), CD99 (+) and Ki67 40 %; age was 37 year). All patients underwent RT in a total dose of 60 Gy delivered to the area of the removed tumor and 6 cycles of adjuvant chemotherapy: patients with neuroblastoma received chemotherapy using EP regimen (cisplatin + etoposide), and patient with ganglioneuroblastoma received temozolomide. **Results.** An objective response to therapy was achieved in all 3 patients. The relapse-free survival (RFS) in the first case of neuroblastoma was 51 months, the overall survival (OS) was more than 105 months (8 years 9 months); in the second case of neuroblastoma, RFS was 25 months 2 weeks and OS was more than 26 months. Both neuroblastomas contained IDH1(R132H) mutation. In the patient with ganglioneuroblastoma, the RFS was 87 months, and the OS was over 93 months (7 years, 9 months, 3 weeks). **Conclusion.** Supratentorial embryonal tumors of the central nervous system in adults are exceptionally rare and have a relatively favorable response to the standard treatment.

Key words: central nervous system embryonal tumors, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, mutations IDH1/2 genes, MGMT gene, ERCC1 gene, VEGF gene, PDGFRA gene.

Эмбриональные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – гетерогенная группа новообразований, агрессивных по своему биологическому поведению, поражающих преимущественно детей и лиц молодого возраста. Они представлены недифференцированными или слабо дифференцированными нейроэпителиальными клетками, которые сохраняют способность к дифференцировке в

нескольких направлениях (нейрональном, астроцитарном, эпендимарном), что затрудняет диагностику этих опухолей на этапе гистологического исследования ввиду отсутствия молекулярных маркеров, которые способны обеспечить надежное «перекрытие» с другими нейроэпителиальными опухолями высокой степени злокачественности. В зависимости от локализации выделяют две

основные группы – эмбриональные опухоли с расположением в задней черепной ямке (чаще встречаются у детей и представлены медуллобластомой) и с супратенториальной локализацией. Последние рассматриваются как эмбриональные новообразования, которые построены из недифференцированных нейроэпителиальных клеток. При их нейрональной дифференцировке опухоль обозначают как «ЦНС нейробластома GIV», а при наличии крупных ганглионарных клеток речь идет о «ЦНС ганглионейробластома GIV».

Согласно данным Регистра Опухолей Мозга США (Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)), на долю этой патологии у больных старше 15 лет приходится всего 1,5 % от всех первичных опухолей ЦНС, а заболеваемость ЦНС нейробластомой (ЦНС-НБGIV) и ЦНС ганглионейробластомой (ЦНС-ГНБGIV) в данной возрастной категории составляет 0,04 случая на 100 000 населения [1]. Именно ввиду редкости этих новообразований ЦНС у больных старше 18 лет число посвященных им публикаций ограничено, а крупные исследования отсутствуют [2, 3]. Наиболее масштабной представляется работа A. Korshunov et al. (2016), в которой изучена частота разных альтераций (метилование промотора гена MGMT; потеря генетического материала в 3q, 4q, 10q, 13q; увеличение копийности в 1q и 7 хромосомах; амплификация ряда генов) в образцах опухолевой ткани глиобластомы (ГБ) и ЦНС-НБ (22 случая) с мутацией H3F3A G34, которая в будущем, возможно, станет диагностически значимой для ЦНС-НБ. В исследование были включены как дети, так и взрослые пациенты в возрасте от 12 до 39 лет. Возможно, ввиду присутствия мутации H3F3A G34 метилирование промотора гена MGMT в ЦНС-НБ встречалось с необычно высокой частотой – 67 %. В другой работе метилирование промотора гена MGMT было выявлено лишь у одного из 5 пациентов, что составило 20 % (данные о том, получал ли больной темозоломид, отсутствуют) [4]. Проблема целенаправленной терапии больных с эмбриональными опухолями ЦНС темозоломидом при определении статуса гена MGMT остается нерешенной, невзирая на имеющиеся редкие публикации, свидетельствующие об эффективности темозоломида при супратенториальных эмбриональных опухолях ЦНС и медуллобластомах у взрослых (в этих работах экспрессия гена MGMT или метилирование промотора гена не определялись) [5–8].

Еще одним важным геном репарации ДНК является ген ERCC1 – фермент комплементарной эксцизионной репарации ДНК. Основная роль данного гена заключается в восстановлении структуры ДНК после повреждающего воздействия препаратами платины. Клинические исследования в общей онкологии демонстрируют взаимосвязь между низким уровнем экспрессии гена ERCC1 и ответом опухоли на цисплатин, карбоплатин

или оксалиплатин при злокачественных новообразованиях яичников, пищевода, желудка, толстой кишки, легкого [9–11]. Определение экспрессии данного гена с учетом того, что платиносодержащие препараты являются базовыми в лечении этих новообразований, имеет принципиальное значение. Для опухолей ЦНС эффективность терапии цисплатином при низком уровне экспрессии гена ERCC1 доказана только на клеточных линиях глиобластомы [12, 13]. Исследования активности гена ERCC1 в эмбриональных супратенториальных опухолях ЦНС в доступной медицинской литературе нами не найдены.

Присутствие мутаций в генах IDH1/2 в супратенториальных эмбриональных опухолях ЦНС и их прогностическое значение также не изучены. Ниже будут приведены три клинических наблюдения пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, которые получили лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ) в первой линии темозоломидом и по схеме EP (цисплатин+этопозид).

Клинический случай 1

Пациент, 33 лет, 07.06.11 выполнено субтотальное удаление опухоли (более 80 % от начального объема опухоли). После иммуногистохимического исследования установлен диагноз – ЦНС-НБ (рис. 1 а–г). В опухоли определена мутация в гене IDH1 (R132H). При ПЦР в режиме реального времени выявлены низкие уровни экспрессии мРНК гена MGMT ($\Delta Ct=3,7$), гена ERCC1 ($\Delta Ct=2,0$) (рис. 2 а, б), а также низкие уровни экспрессии мРНК генов VEGF ($\Delta Ct=2,3$) и PDGFA ($\Delta Ct=1,7$).

Пациенту проведена ЛТ в СОД 60 Гр на область удаленной опухоли и 6 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме EP (цисплатин + этопозид) в адъювантном режиме. Достигнут полный ответ на терапию (рис. 3 а–з).

Безрецидивный интервал после первой линии терапии составил 51 мес. После выявления рецидива заболевания в феврале 2016 г. пациент повторно оперирован с проведением II линии химиотерапии (по схеме карбоплатин + темозоломид) с эффектом стабилизации. Безрецидивная продолжительность жизни на данный момент составляет более 3 лет 8 мес, динамическое наблюдение продолжается, общая продолжительность жизни – более 105 мес (8 лет 9 мес).

Клинический случай 2

Пациент, 52 лет, 29.11.12 выполнена циторедуктивная операция (<50 % – биопсия). После иммуногистохимического исследования установлен диагноз – ЦНС-НБ (рис. 4 а–г). В опухоли выявлена мутация в гене IDH1 (R132H). При ПЦР в режиме реального времени определены низкие уровни экспрессии мРНК гена MGMT ($\Delta Ct=5,0$) и гена ERCC1 ($\Delta Ct=3,1$) (рис. 5 а, б), средние уровни экспрессии мРНК гена VEGF ($\Delta Ct=-0,4$) и гена PDGFA ($\Delta Ct=0,2$).

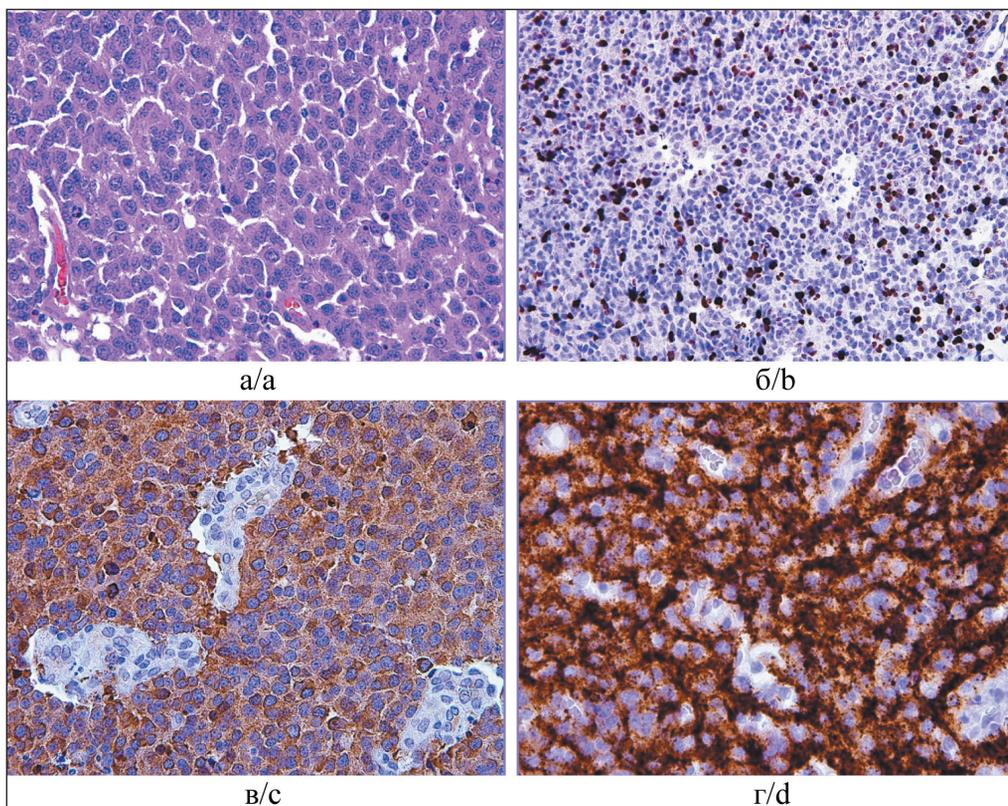


Рис. 1. Гистологическая картина ЦНС-НБ: а – картина мелкокруглоядренной опухоли, окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; б – иммуногистохимия, ядерное окрашивание антителом Ki67 40 %; $\times 100$; в – иммуногистохимия, окрашивание антителом NSE; $\times 200$; г – иммуногистохимия, окрашивание антителом Syn; $\times 200$
 Fig. 1. Histopathological image of CNS neuroblastoma: а – image of a small-blue-cell tumor, stained with hematoxylin and eosin; $\times 200$; б – immunohistochemistry, nuclear staining with antibody Ki67 40 %; $\times 100$; в – immunohistochemistry, staining with antibody NSE; $\times 200$; г – immunohistochemistry, staining with antibody Syn; $\times 200$

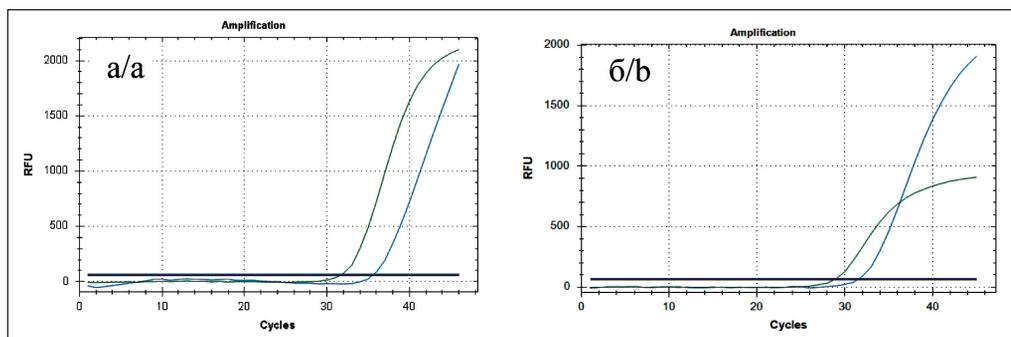


Рис. 2. Кривые ПЦР-амплификации: а – уровень экспрессии мРНК гена MGMT; б – уровень экспрессии мРНК гена ERCC1
 Fig. 2. PCR amplification curves: а – the level mRNA expression gene MGMT; б – the level mRNA expression gene ERCC1

Пациенту проведена ЛТ в СОД 60 Гр на область удаленной опухоли и 6 циклов ПХТ по схеме EP в адъювантном режиме. Достигнут частичный ответ на терапию (рис. 6 а–г). Безрецидивный период составил 25 мес 2 нед. После того как был диагностирован рецидив заболевания, контакт с пациентом и его родственниками утерян. Общая продолжительность жизни на тот момент была более 26 мес (2 года 2 мес).

Клинический случай 3

Пациент, 37 лет, 30.05.11 выполнено частичное удаление опухоли (более 50 %, но менее 80 %

от начального объема опухоли). После иммуногистохимического исследования установлен диагноз – ЦНС-ГНБ (рис. 7 а–г). При ПЦР в режиме реального времени определен низкий уровень экспрессии мРНК гена MGMT ($\Delta Ct=3,6$) и низкий уровень экспрессии мРНК гена ERCC1 ($\Delta Ct=2,8$) (рис. 8 а, б).

Пациенту проведена ЛТ в СОД 60 Гр на область удаленной опухоли и 6 циклов монохимиотерапии темозоломидом в адъювантном режиме, достигнут частичный ответ (рис. 9 а–г). Безрецидивный интервал – 87 мес (7 лет 3 мес 1 нед). В марте

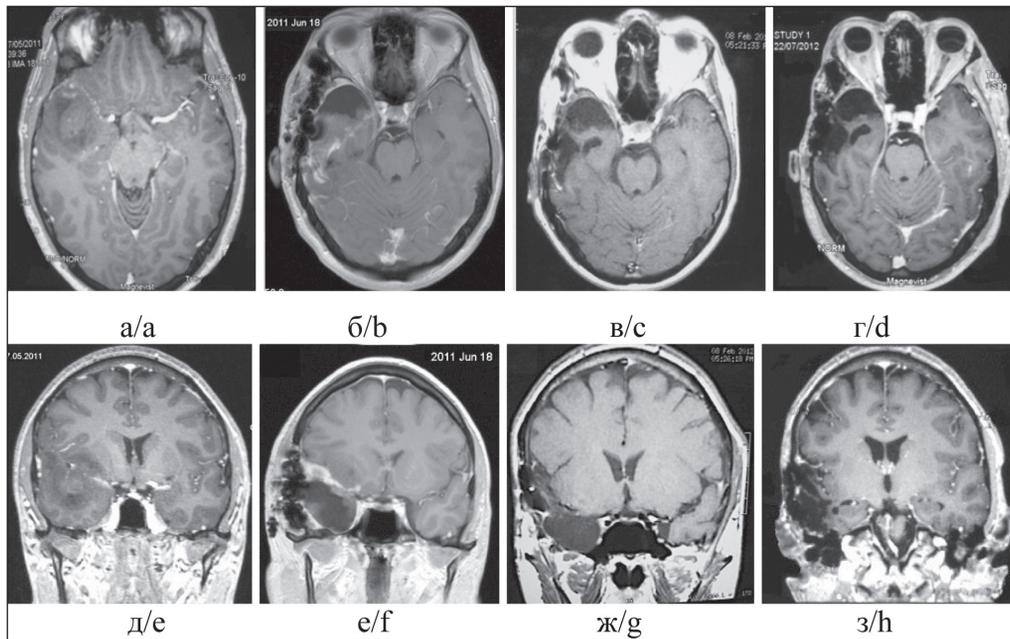


Рис. 3. ЦНС-НБ. МРТ с контрастным усилением: а, д – МРТ до операции, размеры опухоли 64×46×49 мм, без накопления контраста; б, е – МРТ после субтотальной циторедукции; в, ж – МРТ после 6 циклов ПХТ по схеме ЕР, полный ответ на терапию; г, з – МРТ спустя 6 мес после ЛТ и ПХТ, полный ответ на терапию сохраняется

Fig. 3. CNS neuroblastoma. MRI with contrast enhancement: а, е – MRI before surgery, tumor size 64×46×49 mm without contrast accumulation; б, ф – MRI after subtotal resection; в, ж – MRI after 6 cycles of chemotherapy EP, complete response to therapy; д, h – MRI 6 months after radiotherapy and chemotherapy, complete response to therapy is maintained

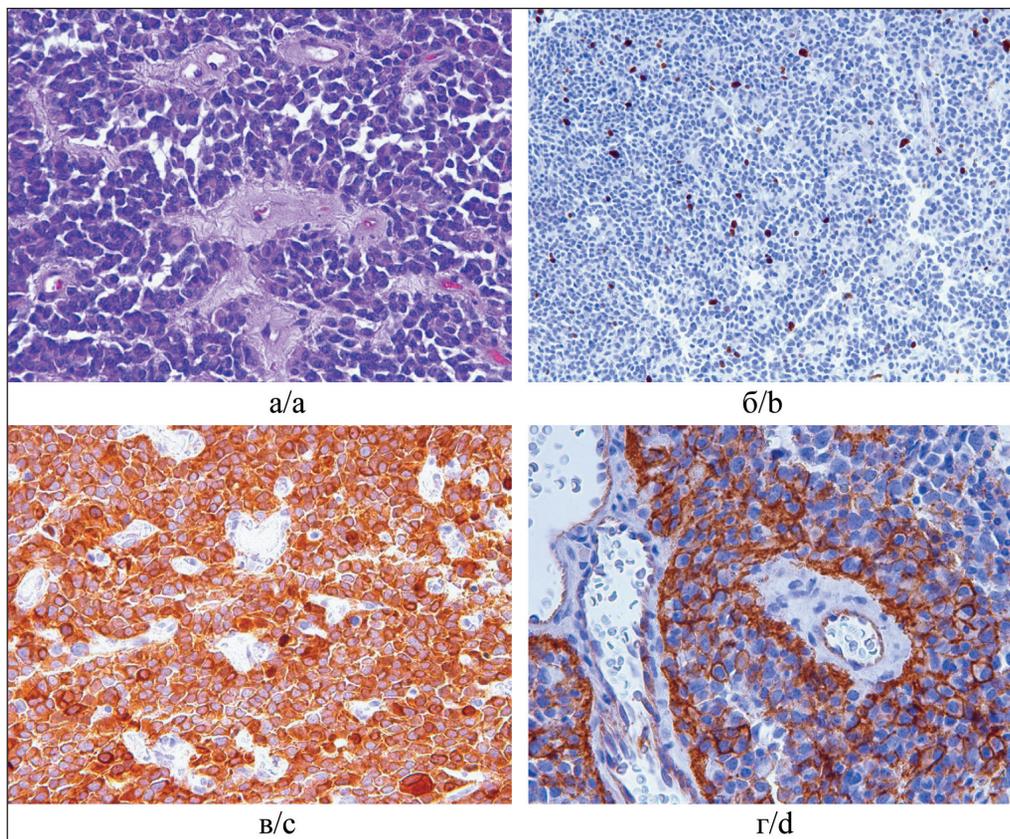


Рис. 4. Гистологическая картина ЦНС-НБ: а – картина мелкокруглолубоклеточной опухоли с пролиферацией сосудов и эндотелия, окраска гематоксилином и эозином; ×200; б – иммуногистохимия, ядерное окрашивание антителом Ki67 около 10 %; ×100; в – иммуногистохимия, окрашивание антителом NSE; ×200; г – иммуногистохимия, окрашивание антителом CD99; ×200

Fig. 4. Histopathological image of CNS neuroblastoma: а – image of a small-blue-cell tumor with proliferation of vessels and endothelium, staining with hematoxylin and eosin; ×200; б – immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody about 10 %; ×100; в – immunohistochemistry, staining with NSE antibody; ×200; д – immunohistochemistry, staining with CD99 antibody; ×200

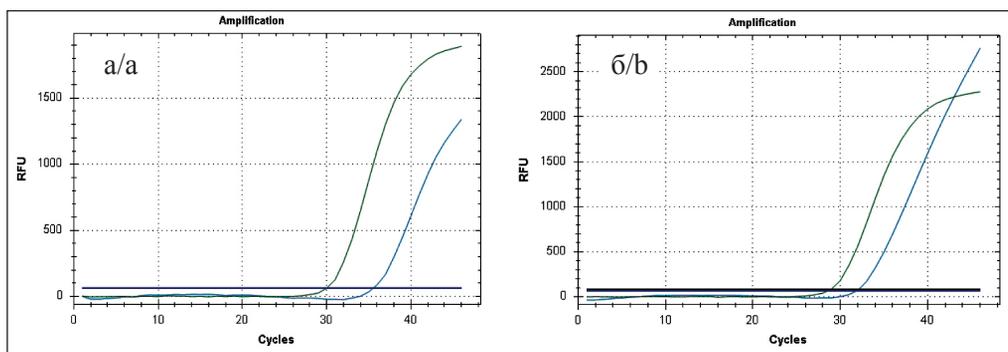


Рис. 5. Кривые ПЦР-амплификации: а – уровень экспрессии мРНК гена MGMT; б – уровень экспрессии мРНК гена ERCC1
 Fig. 5. PCR amplification curves: a – the level mRNA expression gene MGMT; b – the level mRNA expression gene ERCC1

2019 г. пациент повторно оперирован. Динамическое наблюдение продолжается, общая продолжительность жизни на данный момент – 93 мес 3 нед (7 лет 9 мес 3 нед).

Обсуждение

Число публикаций, посвященных диагностике и лечению больных старше 18 лет с нейробластомой и ганглионейробластомой ЦНС супратенториальной локализации, очень мало. Даже в самых крупных изданиях этой патологии уделено немного места [14–16], а в классификации ВОЗ (2016) данной нозологии посвящено всего 2 страницы. В популярной среди онкологов базе данных Pubmed обнаружено 14 работ, посвященных данной теме, однако в них молекулярно-генетические особенности этой группы эмбриональных опухолей ЦНС иногда рассматриваются наряду с другими нейроэпителиальными опухолями высокой степени злокачественности у пациентов всех возрастных групп [17]. Крупных исследований по изучению эффективности цитостатической терапии у взрослых больных с эмбриональными опухолями ЦНС супратенториальной локализации в зависимости от активности гена MGMT нет. Публикаций с наблюдениями из практики мало [4, 18, 19]. В одном из них есть описание случая, когда у пациентки с лептоменингеальной диссеминацией нейробластомы и проведенной высокодозной ХТ в первой линии терапии с пересадкой костного мозга после выявления метилирования промотора гена MGMT и назначения темозоломида (во II линии терапии) наблюдался полный ответ опухоли с продолжительностью безрецидивного периода более 24 мес [19]. В некоторых других случаях при терапии темозоломидом удалось добиться полного ответа при наличии как интракраниальных отсеков (мозжечок), так и экстракраниальных метастазов (легкие (?), твердая мозговая оболочка на уровне L4-L5, С6-С7), но ни метилирование промотора гена MGMT, ни его экспрессия в этих работах не определялись [20, 21].

В представленных нами случаях подтверждается зависимость ответа опухоли на химиотерапию

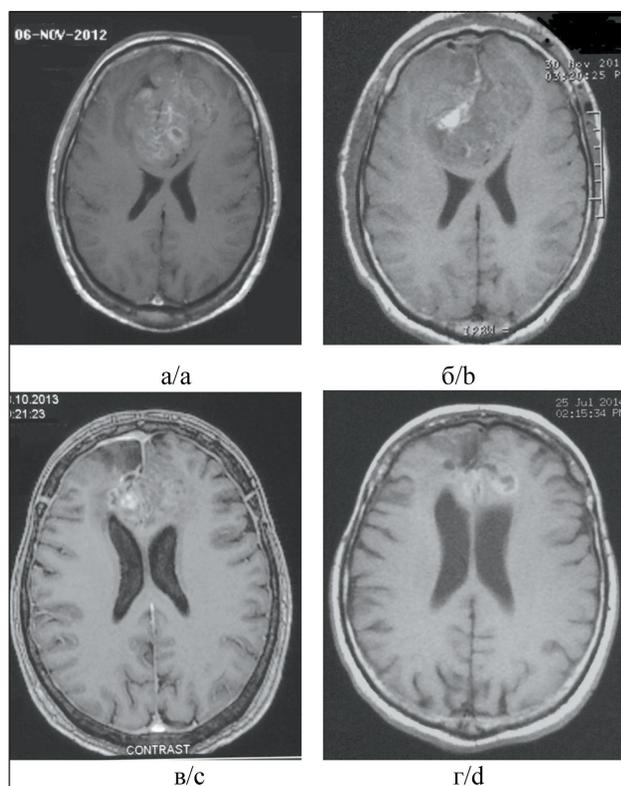


Рис. 6. ЦНС-НБ. МРТ с контрастным усилением: а – МРТ до операции, размеры опухоли 68×61×47 мм с накоплением контраста; б – МРТ после биопсии опухоли; в – МРТ после 6 циклов ПХТ по схеме EP, размеры опухоли 42×40×36 мм, положительный ответ на терапию; г – МРТ спустя 6 мес после ЛТ и ПХТ, размеры опухоли 34×30×26 мм, частичный ответ на терапию сохраняется

Fig. 6. CNS neuroblastoma. MRI with contrast enhancement: a – MRI before surgery, tumor size is 68×61×47 mm with the accumulation of contrast; b – MRI after tumor biopsy; c – MRI after 6 cycles of chemotherapy according to the scheme EP, tumor size is 42×40×36 mm, positive response to therapy was registered; d – MRI 6 months after radiotherapy and chemotherapy, tumor size is 34×30×26 mm, partial response to therapy is maintained

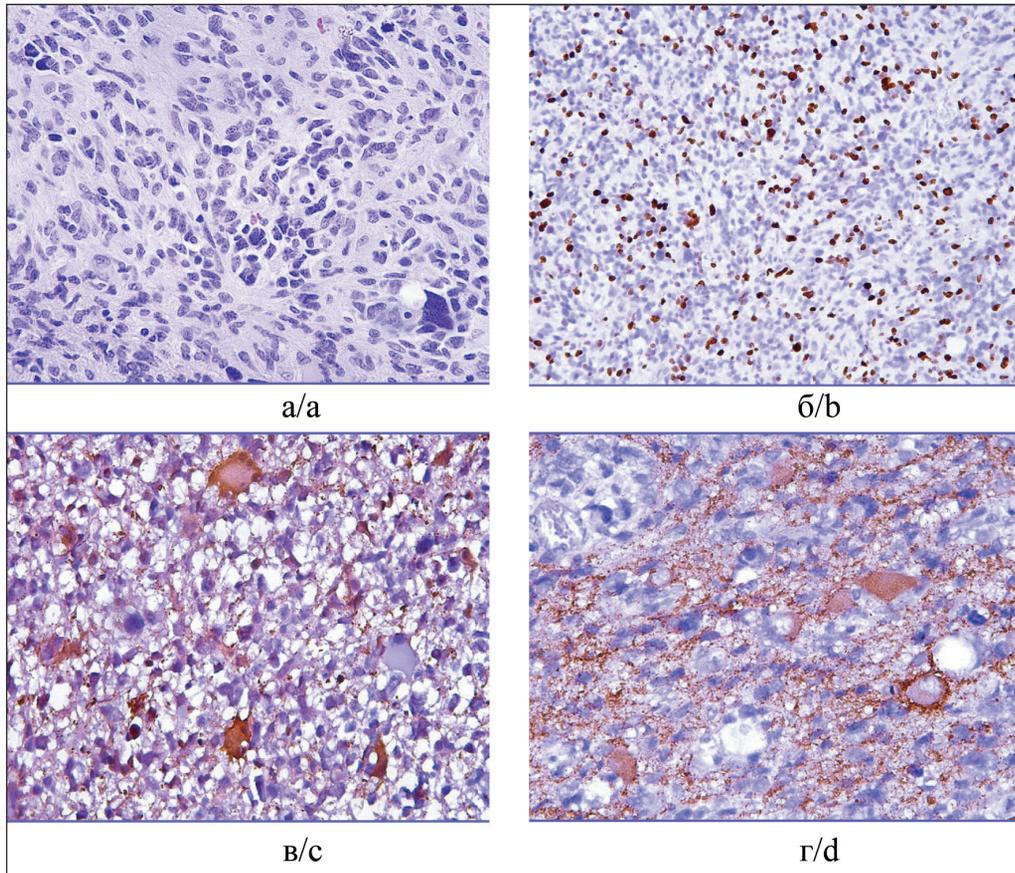


Рис. 7. Гистологическая картина ЦНС-ГНБ: а – мелкокруглоголовобластчатая опухоль с крупными ганглионарными клетками, окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; б – иммуногистохимия, ядерное окрашивание антителом Ki-67 40 %; $\times 100$; в – иммуногистохимия, окрашивание антителом NSE с положительной реакцией, в том числе и в анапластических ганглионарных клетках; $\times 200$; г – иммуногистохимия, окрашивание антителом Syn с положительной реакцией, в том числе и в анапластических ганглионарных клетках; $\times 200$

Fig. 7. Histopathological image of CNS ganglioblastoma: a – small-blue-cell tumor with large ganglion cells, staining with hematoxylin and eosin; $\times 200$; b – immunohistochemistry, nuclear staining with antibody Ki-67 40 %; $\times 100$; c – immunohistochemistry, staining by the NSE antibody positive reactions including anaplastic in the ganglion cells; $\times 200$; d – immunohistochemistry, staining with antibody Syn positive reactions including anaplastic in the ganglion cells; $\times 200$

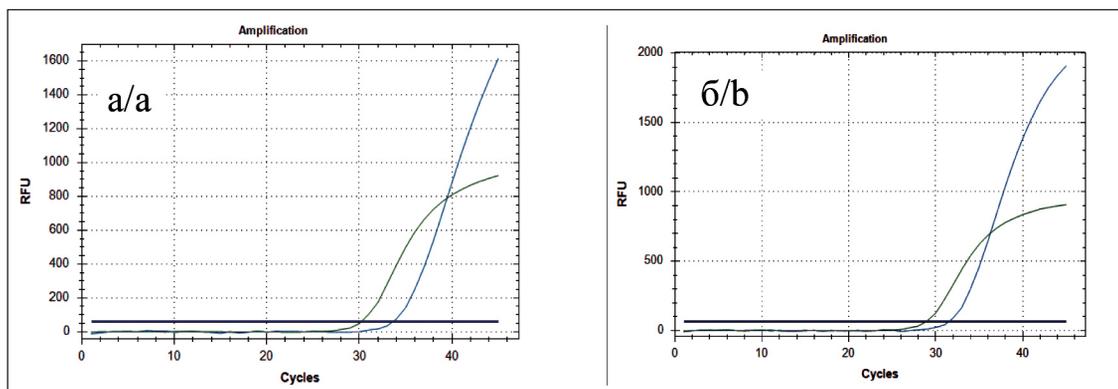


Рис. 8. Кривые ПЦР-амплификации: а – уровень экспрессии мРНК гена MGMT; б – уровень экспрессии мРНК гена ERCC1
Fig. 8. PCR amplification curves: a – the level mRNA expression gene MGMT;
b – the level mRNA expression gene ERCC1

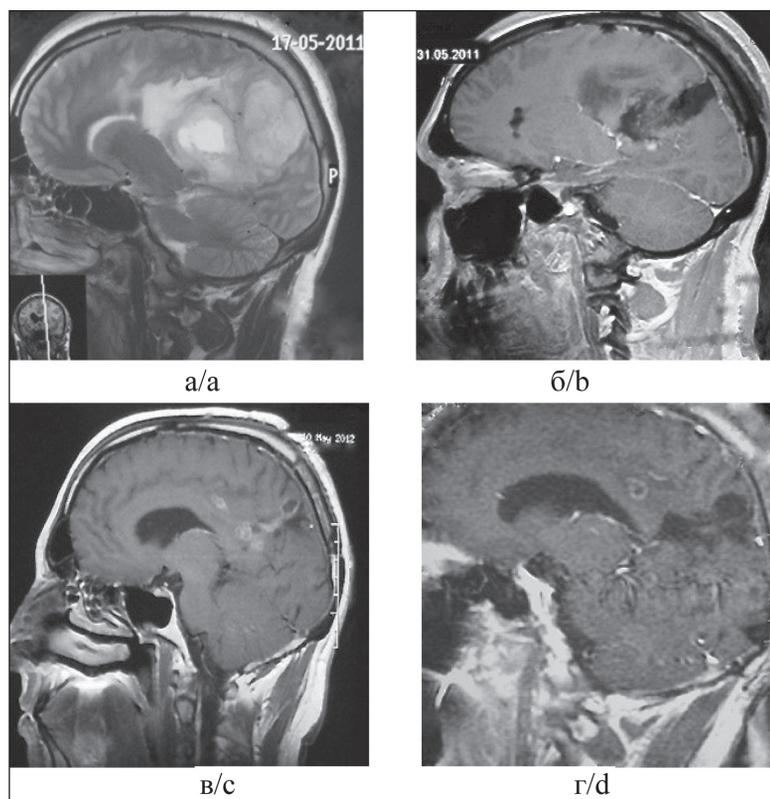


Рис. 9. ЦНС-НБ. МРТ с контрастным усилением: а – МРТ до операции, размеры опухоли 75×48×55 мм с фокальным накоплением контраста; б – МРТ после частичной циторедукции, размеры резидуальной опухоли 37×34×40 мм; в – МРТ после 6 циклов МХТ темозоломидом, размеры опухоли 32×18×16 мм, положительный ответ на терапию; г – МРТ спустя 6 мес после ЛТ и ХТ, размеры опухоли 10×12×12 мм, частичный ответ на терапию сохраняется

Fig. 9. CNS ganglioneuroblastoma: MRI with contrast enhancement. а – MRI before surgery, tumor size is 75×48×55 mm with focal contrast accumulation; б – MRI after partial resection, residual tumor size is 37×34×40 mm; в – MRI after 6 cycles of chemotherapy by temozolomide, tumor size is 32×18×16 mm, positive response to therapy; д – MRI 6 months after radiotherapy and chemotherapy, tumor size is 10×12×12 mm, partial response to therapy is maintained

темозоломидом и платиносодержащей схемой EP в зависимости от уровней экспрессии мРНК генов MGMT и ERCC1. Обращает на себя внимание вдвое больший безрецидивный период в первом случае по сравнению со вторым (51 мес vs 25 мес 2 нед). Пациенты были с одинаковым гистологическим диагнозом (нейробластома), низкими уровнями экспрессии мРНК генов MGMT и ERCC1, а также получили одинаковую ПХТ (схема EP, 6 циклов). Отличия в этих случаях заключались в разных уровнях экспрессии генов VEGF и PDGFA – низкие в первом случае и средние во втором. Кроме этого, во втором наблюдении при иммуногистохимическом исследовании более чем в 80 % опухолевых клеток была выявлена экспрессия гена P53, в первом – лишь в 20 %.

Стандартов лечения больных с нейробластомой и ганглионейробластомой супратенториальной

локализации нет. В NCCN – последней версии сборника практических рекомендаций, ежегодно выпускаемых за рубежом (Guidelines Version 1.2019, Central Nervous System Cancers), освещены молекулярные подтипы и тактика лечения лишь больных с медуллобластомой. Терапия темозоломидом и платиносодержащими схемами с учетом активности генов MGMT и ERCC1 взрослых пациентов с такой редкой патологией – направление, которое нуждается в проведении многоцентровых исследований. Экспериментальное изучение процессов мутагенеза эмбриональных опухолей с выявлением ключевых генетических поломок подтверждает большой интерес к данной группе новообразований как с общетеоретической, так и с практической точек зрения [22].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 1; 20(suppl_4): iv1iv86. doi: 10.1093/neuonc/now131.
2. Gill P., Litzow M., Buckner J., Arndt C., Moynihan T., Christianson T., Ansell S., Galanis E. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in adults with recurrent embryonal tumors of the central nervous system. *Cancer.* 2008 Apr 15; 112(8): 1805–11. doi: 10.1002/ncr.23362.
3. Nishihara H., Ozaki Y., Ito T., Yoshinaga T., Tabu K., Tanino M., Nagashima K., Tanaka S. A case of cerebral ganglioneuronal tumor in the parietal lobe of an adult. *Brain Tumor Pathol.* 2008; 25(1): 45–9. doi: 10.1007/s10014-008-0229-5.
4. Mellai M., Monzeglio O., Piazzini A., Caldera V., Annovazzi L., Cassoni P., Valente G., Cordera S., Mocellini C., Schiffer D. MGMT promoter

hypermethylation and its associations with genetic alterations in a series of 350 brain tumors. *J Neurooncol.* 2012 May; 107(3): 617–31. doi: 10.1007/s11060-011-0787-y.

5. O'Reilly S.M., Newlands E.S., Glaser M.G., Brampton M., Rice-Edwards J.M., Illingworth R.D., Richards P.G., Kennard C., Colquhoun I.R., Lewis P. Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours. *Eur J Cancer.* 1993; 29A(7): 940–2. doi: 10.1016/s0959-8049(05)80198-4.
6. Durando X., Thivat E., Gilliot O., Irthum B., Verrelle P., Vincent C., Bay J.O. Temozolomide treatment of an adult with a relapsing medulloblastoma. *Cancer Invest.* 2007 Sep; 25(6): 470–5. doi: 10.1080/07357900701518164.
7. Poelen J., Bernsen H.J., Prick M.J. Metastatic medulloblastoma in an adult; treatment with temozolomide. *Acta Neurol Belg.* 2007 Jun; 107(2): 51–4.
8. Gill P., Litzow M., Buckner J., Arndt C., Moynihan T., Christianson T., Ansell S., Galanis E. High-dose chemotherapy with autologous

stem cell transplantation in adults with recurrent embryonal tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2008 Apr 15; 112(8): 1805–11. doi: 10.1002/cncr.23362.

9. Metzger R., Leichman C.G., Danenberg K.D., Danenberg P.V., Lenz H.J., Hayashi K., Groshen S., Salonga D., Cohen H., Laine L., Crookes P., Silberman H., Baranda J., Konda B., Leichman L. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1998 Jan; 16(1): 309–16. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.309.

10. Rosell R., Cobo M., Isla D., Sanchez J.M., Taron M., Altavilla G., Santarpia M., Moran T., Catot S., Etzaniz O. Applications of genomics in NSCLC. *Lung Cancer*. 2005 Dec; 50 Suppl 2: S33–40.

11. Matsubara J., Nishina T., Yamada Y., Moriwaki T., Shimoda T., Kajiwara T., Nakajima T.E., Kato K., Hamaguchi T., Shimada Y., Okayama Y., Oka T., Shirao K. Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008 Feb 26; 98(4): 832–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604211.

12. Liu Z.G., Chen H.Y., Cheng J.J., Chen Z.P., Li X.N., Xia Y.F. Relationship between methylation status of ERCC1 promoter and radio-sensitivity in glioma cell lines. *Cell Biol Int*. 2009; 33(10): 1111–7. doi: 10.1016/j.cellbi.2009.07.004.

13. Chen H.Y., Shao C.J., Chen F.R., Kwan A.L., Chen Z.P. Role of ERCC1 promoter hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas. *Int J Cancer*. 2010 Apr 15; 126(8): 1944–1954. doi: 10.1002/ijc.24772.

14. Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. СПб., 2015. 424 с. [Matsko D.E. Neurosurgical pathology. SPb., 2015. 424 p. (in Russian)].

15. Улитина А.Ю., Мацко Д.Е., Олюшин В.Е. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга. СПб., 2014. 446 с. [Ulitina A.Yu., Matsko D.E., Olyushin V.E. Neuroepithelial brain tumors. SPb., 2014. 446 p. (in Russian)].

16. Burger P.C., Scheithauer B.W. Tumors of the Central Nervous System. Washington: American Registry of Pathology, 2007. 596 p.

17. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper D., Sill M., Buchhalter I., Northcott P.A., Leis I., Ryzhova M., Koelsche C., Pfaff E., Allen S.J., Balasubramanian G., Worst B.C., Pajitler K.W., Brabetz S., Johann P.D., Sahm F., Reimand J., Mackay A., Carvalho D.M., Remke M., Phillips J.J., Perry A., Cowdrey C., Drissi R., Fouladi M., Giangaspero F., Lastowska M., Grajkowska W., Scheurlen W., Pietsch T., Hagel C., Gojo J., Löttsch D., Berger W., Slavc I., Haberler C., Jouvret A., Holm S., Hofer S., Prinz M., Keohane C., Friedl I., Mawrin C., Scheie D., Mobley B.C.,

Schniederjan M.J., Santi M., Buccoliero A.M., Dahiya S., Kramm C.M., von Bueren A.O., von Hoff K., Rutkowski S., Herold-Mende C., Frühwald M.C., Milde T., Hasselblatt M., Wesseling P., Rößler J., Schüller U., Ebinger M., Schittenhelm J., Frank S., Grobholz R., Vajtai I., Hans V., Schneppenheim R., Zitterbart K., Collins V.P., Aronica E., Varlet P., Puget S., Dufour C., Grill J., Figarella-Branger D., Wolter M., Schuhmann M.U., Shalaby T., Grotzer M., van Meter T., Monoranu C.M., Felsberg J., Reifenberger G., Snuderl M., Forrester L.A., Koster J., Versteeg R., Volckmann R., van Sluis P., Wolf S., Mikkelsen T., Gajjar A. Aldape K., Moore A.S., Taylor M.D., Jones C., Jabado N., Karajannis M.A., Eils R., Schlesner M., Lichter P., von Deimling A., Pfister S.M., Ellison D.W., Korshunov A., Kool M. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell*. 2016; 164(5): 1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.015.

18. Oh J., Bilbao J.M., Tsao M.N., Fazl M., Guiot M.C., Del Maestro R.F., Perry J.R. Recurrent PNET with MGMT methylation responds to temozolomide. *Can J Neurol Sci*. 2009 Sep; 36(5): 654–7. doi: 10.1017/s0317167100008209.

19. Yamada A., Moritake H., Shimonodan H., Yokogami K., Take-shima H., Marutsuka K., Nuno H. Efficacy of temozolomide in a central nervous system relapse of neuroblastoma with O 6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Jan; 35(1): e38–41. doi: 10.1097/MPH.0b013e318270a361.

20. Rao R.D., Robins H.I., Mehta M.P. Late recurrence of a primitive neuro-ectodermal tumor. *Oncology*. 2001; 61(3): 189–91. doi: 10.1159/000055373.

21. Terheggen F., Troost D., Majoie C.B., Leenstra S., Richel D.J. Local recurrence and distant metastasis of supratentorial primitive neuro-ectodermal tumor in an adult patient successfully treated with intensive induction chemotherapy and maintenance temozolomide. *J Neurooncol*. 2007 Mar; 82(1): 113–6. doi: 10.1007/s11060-006-9249-3.

22. Beckmann P.J., Larson J.D., Larsson A.T., Ostergaard J.P., Wagner S., Rahrmann E.P., Shamsan G.A., Otto G.M., Williams R.L., Wang J., Lee C., Tschida B.R., Das P., Dubuc A.M., Moriarity B.S., Picard D., Wu X., Rodriguez F.J., Rosemarie Q., Krebs R.D., Molan A.M., Demer A.M., Frees M.M., Rizzardi A.E., Schmechel S.C., Eberhart C.G., Jenkins R.B., Wechsler-Reya R.J., Odde D.J., Huang A., Taylor M.D., Sarver A.L., Largaespada D.A. Sleeping Beauty Insertional Mutagenesis Reveals Important Genetic Drivers of Central Nervous System Embryonal Tumors. *Cancer Res*. 2019 Mar 1; 79(5): 905–917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1261.

Поступила/Received 13.02.2020
Принята в печать/Accepted 30.03.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мацко Марина Витальевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-онколог, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код автора: 2014-2268. AuthorID (РИНЦ): 918790. ORCID: 0000-0003-1564-0943. Researcher ID (WOS): W-9626-2018.

Мацко Дмитрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Скляр Софья Сергеевна, младший научный сотрудник, НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Яковенко Игорь Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7941-5027. SPIN-код: 00559052. Researcher ID (WOS): K-9705-2014.

Ивлева Аглая Геннадиевна, кандидат медицинский наук, старший научный сотрудник отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Ершов Геннадий Альбертович, студент медицинского факультета СПбГУ (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4556-6198. ORCID: 0000-0003-3700-207X. Researcher ID (WOS): AAA-7236-2019.

Романько Александр Андреевич, лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

Печаева Анастасия Сергеевна, лаборант-исследователь, НИЛ нейроонкологии; врач-нейрохирург приемного отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9898-5925.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мацко Марина Витальевна: концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста.

Мацко Дмитрий Евгеньевич: концепция и дизайн исследования, морфологическое исследование.

Имянитов Евгений Наумович: молекулярно-генетическое исследование.

Скляр Софья Сергеевна: написание текста.

Улитин Алексей Юрьевич: редактирование.

Яковенко Игорь Васильевич: редактирование.

Иевлева Аглая Геннадиевна: молекулярно-генетическое исследование.

Ершов Геннадий Альбертович: написание текста.

Романько Александр Андреевич: молекулярно-генетическое исследование.

Нечаева Анастасия Сергеевна: сбор материала.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-29-09087.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Matsko, MD, PhD, Senior Researcher, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC; Oncology Department, Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1564-0943. Researcher ID (WOS): W-9626-2018.

Dmitry E. Matsko, MD, Professor, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia).

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Biology of Tumor Growth, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Sofia S. Sklyar, MD, Junior Researcher, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Alexey Yu. Ulitin, MD, DSc, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Igor V. Yakovenko, MD, Professor, Neurosurgery Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7941-5027. Researcher ID (WOS): K-9705-2014.

Aglaya G. Ievleva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Biology of Tumor Growth, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Gennady A. Ershov, Student, Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID 0000-0003-3700-207X. Researcher ID (WOS): AAA-7236-2019.

Alexandr A. Romanko, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

Anastasia S. Nechaeva, MD, Researcher, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9898-5925.

AUTHOR CONTRIBUTION

Marina V. Matsko: study design and concept, data collection and interpretation, writing of the manuscript.

Dmitry D. Matsko: study design and concept, morphological study, molecular-genetic study.

Evgeny N. Imyanitov: molecular-genetic study.

Sofia S. Sklyar: writing of the manuscript.

Alexey Yu. Ulitin: editing of the manuscript.

Igor V. Yakovenko: editing of the manuscript.

Aglaya G. Ievleva: molecular-genetic study.

Gennady A. Ershov: writing of the manuscript.

Alexandr A. Romanko: molecular-genetic study.

Anastasia S. Nechaeva: data collection and interpretation.

Funding

The study was funded by Russian Foundation for Basic Research, grant No 18-29-09087.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-115-122
УДК: 616.34-006.6:576.3:577.21

Для цитирования: *Вторушин С.В., Наумов С.С., Степанов И.В., Синянский Л.Е., Афанасьев С.Г.* Роль оценки PD-L1 в аспекте молекулярно-генетической классификации колоректального рака. Современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 115–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-115-122
For citation: *Vtorushin S.V., Naumov S.S., Stepanov I.V., Sinyansky L.E., Afanasyev S.G.* Role of PD-L1 assessment in the aspect of molecular-genetic classification of colorectal cancer. Current state of the problem. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 115–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-115-122

РОЛЬ ОЦЕНКИ PD-L1 В АСПЕКТЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**С.В. Вторушин^{1,2}, С.С. Наумов¹, И.В. Степанов^{1,2}, Л.Е. Синянский²,
С.Г. Афанасьев²**

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия¹
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: wtorushin@rambler.ru¹
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Цель исследования – проанализировать и обобщить сведения о перспективах использования и значении экспрессии PD-L1 при различных молекулярных подтипах колоректального рака. **Материал и методы.** Выполнен анализ современных литературных данных, опубликованных в ведущих рецензируемых журналах в российских и международных базах научного цитирования Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed. Из 201 проанализированного источника 47 были использованы для подготовки настоящего обзора. **Результаты.** Описываются особенности молекулярно-генетической классификации колоректального рака, даются ключевые характеристики каждого из молекулярных субтипов карцином этой локализации. Значительное внимание уделено молекулярным механизмам анти- PD-1/PD-L1-терапии, обозначены основные проблемы, связанные со стандартизацией методов патоморфологической оценки экспрессии этого маркера и с трудностями ее интерпретации и учета при колоректальных карциномах. **Заключение.** Анализ литературы выявил ряд проблем, связанных с оценкой PD-L1 экспрессии при колоректальном раке, в частности отсутствие общепризнанных методик интерпретации результатов исследования и стандартизации методов патоморфологической диагностики злокачественных опухолей этой локализации. Необходимость дальнейших научных исследований в этих направлениях является очевидной и перспективной, поскольку позволит внедрить в широкую клиническую практику молекулярно-генетическую классификацию колоректальных карцином и персонализировать подход к терапии пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: колоректальный рак, иммунотерапия, молекулярно-генетическая классификация, экспрессия PD-1/PD-L1.

ROLE OF PD-L1 ASSESSMENT IN THE ASPECT OF MOLECULAR-GENETIC CLASSIFICATION OF COLORECTAL CANCER. CURRENT STATE OF THE PROBLEM

S.V. Vtorushin^{1,2}, S.S. Naumov¹, I.V. Stepanov^{1,2}, L.E. Sinyansky², S.G. Afanasyev²

Siberian State University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia¹
2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia. E-mail: vtorushin@rambler.ru¹
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²
5, Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze and summarize data regarding a significance of PD-L1 expression in various molecular subtypes of colorectal cancer. **Material and Methods.** A systemic literature search was conducted in the electronic databases Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed. Of identified and reviewed 201 full-text articles, we included data from 47 studies. **Results.** The literature review described the features of the molecular genetic classification of colorectal cancer and revealed the key characteristics of each of the molecular subtypes of this disease. Much attention was paid to the molecular mechanisms of anti-PD-1/PD-L1 therapy. The main problems associated with the standardization of methods for pathomorphological assessment of the expression of this marker and the difficulties of its interpretation in colorectal carcinomas were outlined. **Conclusion.** Analysis of the literature revealed problems associated with the assessment of PD-L1 expression in colorectal cancer, in particular, with the lack of generally accepted methods for interpreting research results and standardizing methods for pathomorphological diagnosis of malignant tumors of this localization. Further studies are needed for introducing the molecular genetic classification of colorectal carcinomas into a wide clinical practice and personalizing the approach to therapy of this disease.

Key words: colorectal cancer, immunotherapy, molecular genetic classification, PD-1/PD-L1 expression.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в структуре всех онкологических заболеваний в мире. Ежегодно КРР диагностируется более чем у 1,5 млн человек, что составляет 11 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО). У мужчин колоректальный рак выявляется в 23,6 случаях на 100 тыс. взрослого населения. У женщин данный показатель ниже и составляет 16,3 на 100 тыс. В структуре онкологической смертности КРР устойчиво занимает 2-е место, вызывая более 800 тыс. летальных исходов каждый год [1, 2]. В Российской Федерации рак толстой кишки также встречается достаточно часто, в среднем занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [3]. В настоящее время существуют разные методы лечения КРР, такие как химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, радикальные операции, а также различные варианты комбинированного лечения. Химиотерапия является ведущим методом в лечении КРР и может быть применена как у пациентов с локальными формами заболевания, так и у больных с диссеминированными формами опухоли [4].

Патоморфологическое исследование операционного материала играет ключевую роль для

определения стадии заболевания и назначения соответствующих схем адьювантной химиотерапии. При отсутствии лимфогенных метастазов и первичной опухоли стадии Т3–4, а также при Т1–4 с признаками лимфогенной диссеминации в адьювантном режиме наиболее часто применяется комбинация XELOX и FOLFOX [5, 6]. Также в клинической практике применяется ряд других схем химиотерапии, в частности режимы AIO, CFP, IROX, Douillard, модифицированный FOLFOX-6, FOLFIRI, IFL [7]. Основными целями химиотерапии являются замедление темпов или полная остановка роста опухоли, предотвращение или минимизация риска возникновения метастазов. Однако существенной проблемой является то, что многие злокачественные опухоли со временем приобретают фармакологическую резистентность, что может приводить к снижению эффекта от проводимой терапии [8]. Изучение молекулярно-генетического профиля КРР открывает перспективы для разработки новых подходов к лечению, в том числе может позволить преодолеть проблему нечувствительности клеток опухоли к проводимой терапии.

В настоящее время широкое применение в клинической практике получил метод иммунотерапии ЗНО с применением ингибиторов контрольных

точек иммунного ответа (check-point inhibitors) [9]. Особого внимания заслуживает анти-PD-1/PD-L1-терапия, которая применяется для лечения таких злокачественных новообразований, как меланома кожи, карциномы головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря и почки, а в перспективе и колоректального рака [10]. Однако литературные данные о результатах применения иммунотерапии при КРР остаются противоречивыми. Одной из наиболее вероятных причин этого является молекулярная и генетическая неоднородность данной опухоли. Молекулярно-генетические особенности опухоли положены в основу современных классификаций карцином различных локализаций, в том числе и колоректального рака, для которого предложено выделять несколько молекулярных подтипов [10, 11].

Молекулярно-генетическая классификация колоректального рака

Морфологическая и генетическая гетерогенность КРР, а также различные представления о путях ее возникновения и механизмах опухолевой прогрессии долгое время не позволяли создать единую классификацию молекулярных подтипов данной злокачественной опухоли. Разработка общепринятой классификации КРР представлялась крайне необходимой, в том числе и с клинической точки зрения, для наиболее четкого прогнозирования течения заболевания и назначения адекватного лечения. J. Guinney et al. [11] на основании изучения экспрессии ряда генов, а также ключевых биологических особенностей опухолей выделили 4 основных молекулярных подтипа КРР.

Первый молекулярный подтип – CMS1 (микросателлитно нестабильный иммунный) – составляет 14 % от всех колоректальных карцином, его отличительным признаком является присутствие ряда эпигенетических мутаций, а именно микросателлитной нестабильности (MSI), фенотипа CpG-островков гиперметилирования (CIMP), а также BRAFV600E мутации. Данные опухоли характеризуются выраженной воспалительной инфильтрацией, состоящей из CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и NK-клеток, и способностью к активации механизмов уклонения от иммунного ответа. Опухоли этого молекулярного подтипа отличаются неблагоприятным клиническим прогнозом, низкой выживаемостью, высокой частотой рецидивов [12, 13].

Опухоли, которые включены во второй молекулярный подтип – CMS2 (канонический или классический), – являются микросателлитно стабильными, однако имеют большую долю молекул ДНК с измененной структурой генома в виде удвоенной последовательности нуклеотидов. У новообразований данной группы встречаются повреждения в гене – опухолевом супрессоре *APC*

(*Adenomatous polyposis coli*), инициирующие мутацию *KRAS* и потерю *TP53*, что впоследствии приводит к активации сигнального пути WNT/MYC, ассоциированного с клеточной миграцией и опухолевым ростом [14]. Классический молекулярный подтип характеризуется избыточной активацией эпителиального фактора роста, следствием чего является высокая EGFR-экспрессия в клетках этих опухолей и гиперэкспрессия его лигандов: амфи- и эпирегулина. Опухоли данного подтипа встречаются в 37 % случаев, клинический прогноз их течения более благоприятный [11–13].

Третий молекулярный подтип – CMS3 (метаболический), к нему относят опухоли с нарушением метаболической регуляции, в частности с ускоренным гликолизом и липогенезом. Эти процессы являются следствием генетических и эпигенетических мутаций, включающих микросателлитную нестабильность и фенотип CpG-островков гиперметилирования. В опухолях данного типа мутации, как правило, определяются в *KRAS*, *PIK3CA*, *IGBP3* генах, что, в свою очередь, также приводит к нарушению регуляции WNT/MYC сигнального пути, но данный механизм не претерпевает столь значительных изменений по сравнению с таковыми в опухолях классического подтипа. Опухоли метаболического подтипа составляют 13 % от общего числа колоректальных карцином [12].

Четвертый подтип – CMS4 – характеризуется большим числом соматических мутаций и называется мезенхимальным. Такое название он получил в связи с гиперэкспрессией в клетках трансформирующего фактора роста опухоли-β (TGF-β), который способен воздействовать на внеклеточный матрикс и комплемент-опосредованные воспалительные реакции, способствуя активации механизмов эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), сопровождающихся инфильтрацией стромы и достаточно интенсивным неоангиогенезом [12, 15, 16]. Несмотря на некоторое сходство подтипов CMS2 и CMS4, последний имеет ряд клинических и генетических отличий и встречается в 23 % случаев. Карциномы мезенхимального подтипа являются более агрессивными, а также в большинстве случаев устойчивы к химиотерапии, что связано прежде всего со способностью клеток опухоли к эпителиально-мезенхимальной трансформации. В связи с этим КРР, относящиеся к CMS4 подтипу, характеризуются низкой общей выживаемостью [11, 12]. Также имеются данные, что около 13 % колоректальных карцином представляют собой так называемую смешанную группу, но при этом не являются независимым отдельным пятым подтипом. Предположительно эти опухоли имеют переходный и смешанный фенотип, а также обладают выраженной внутриопухолевой гетерогенностью [10].

Молекулярные механизмы анти-PD-1/PD-L1-терапии колоректального рака

В последние годы активно изучаются процессы взаимодействия между иммунной системой организма и клетками злокачественных опухолей, а также опухолевым микроокружением. Полученные результаты привели к внедрению в клиническую практику иммунотерапии, которая основана на ингибировании контрольных точек иммунного ответа [9]. Особого внимания заслуживает анти-PD-1/PD-L1-терапия. Ключевыми супрессорами цитотоксического иммунного ответа являются рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и два его лиганда (PD-L1 и PD-L2). При этом PD-1 представляет собой иммуноингибирующий рецептор, который экспрессируется на иммунокомпетентных клетках, к которым относятся эффекторных В- и Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки), а также моноциты [17, 18]. PD-1-молекула в своей активной форме индуцирует сигналы, которые снижают активность Т-лимфоцитов [17]. Лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) продуцируется покоящимися интактными Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, макрофагами и некоторыми другими клетками, включая клетки эндотелия сосудов, а также клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Данный белок является главной иммунорегуляторной молекулой, которая при взаимодействии с PD-1-рецептором приводит к его активации, вследствие чего происходит угнетение цитотоксического CD8⁺ опосредованного иммунного ответа [19, 20]. Считается, что этот механизм в норме способствует защите организма от аутоиммунных реакций и направлен на ограничение активности Т-клеток во время воспаления [21].

Однако было установлено, что PD-L1 может продуцироваться в том числе и опухолевыми клетками, что в дальнейшем приводит к активации механизма связи с PD-1-рецептором, супрессии Т-лимфоцитов и в результате к угнетению противоопухолевого иммунного ответа. В литературе описаны 2 механизма экспрессии PD-L1 на мембранах опухолевых клеток: конститутивный и индуцированный [22]. При конститутивном механизме PD-L1-экспрессия реализуется вследствие активации ряда онкогенных транскрипционных факторов. В частности, установлено, что протоонкоген *MYC*, связываясь с промоторной областью PD-L1, регулирует его экспрессию [23]. Мутация *KRAS* в ряде случаев также приводит к гиперэкспрессии PD-L1, осуществляя контроль по р-ERK сигнальному пути [24]. При инактивации протоонкогенов наблюдается значительное снижение PD-L1-экспрессии. Индуцированный механизм экспрессии PD-L1 возникает в период развития воспалительных реакций и ассоциирован с миграцией в очаг воспаления Т-лимфоцитов с последующим образованием ци-

токинов, в частности ряда интерлейкинов (IL-2, IL-27, IL-4, IL-10), фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , которые и активируют экспрессию PD-L1 [25, 26]. При взаимодействии с PD-L1 либо с PD-L2 происходит угнетение активности киназ, участвующих в активации Т-лимфоцитов через SHP250-фосфатазу, что влечет включение апоптоза Т-клеток [27]. Ряд исследователей предполагают наличие дополнительных сигнальных путей, используемых опухолевыми клетками для угнетения Т-лимфоцитов, однако в современной литературе нет достоверного подтверждения этого [21, 28, 29]. Описанные механизмы являются ключевыми в реализации этапов канцерогенеза опухолей с положительной PD-L1-экспрессией, которая возникает в том числе вследствие активации мутантного гена *MYC* [22, 30, 31].

Повышенная экспрессия PD-L1 была обнаружена при меланоме, раке пищевода и желудка, гепатоцеллюлярном раке, уротелиальной карциноме, а также при лимфомах. При этом PD-L1 позитивные опухоли часто характеризовались неблагоприятным течением и низкой медианой выживаемости [32–34]. В настоящее время для некоторых из них доказана клиническая эффективность анти-PD-1/PD-L1-терапии. Несмотря на отсутствие точной интерпретации механизма блокирования PD-1/PD-L1, считается, что эффективность данного метода лечения обусловлена непосредственной активацией цитотоксических Т-клеточных иммунных механизмов, направленных на прямое уничтожение опухолевых клеток. Существуют версии, что ингибирование PD-1/PD-L1 может приводить к восстановлению противоопухолевой функции Т-клеток, что в дальнейшем будет способствовать регрессии опухоли под непосредственным воздействием противоопухолевого иммунного ответа организма [29, 34].

Проблемы оценки и стандартизации PD-1/PD-L1 исследований при колоректальном раке

Иммуногистохимическая (ИГХ) оценка экспрессии PD-1/PD-L1 применяется при меланоме, уротелиальной карциноме, раке почки, немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, лимфоме Ходжкина и других злокачественных новообразованиях [35]. Золотым стандартом диагностики является оценка PD-L1-экспрессии при немелкоклеточном раке легкого, а PD/PD-L1-блокаторы применяются в качестве терапии первой и второй линий у больных с данной патологией [36].

Даже учитывая тот факт, что экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками при КРР является доказанной, на данный момент ее иммуногистохимическая оценка в рутинной диагностике не применяется. Причиной этому является отсутствие стандартизированной методики патоморфологической оценки

PD-L1-экспрессии у больных КРР. Стандартная методика подразумевает применение определенного клона антител для проведения ИГХ-исследования и дальнейшую оценку процентного показателя позитивного мембранного окрашивания в опухолевых клетках. В большинстве случаев при колоректальном раке для оценки экспрессии PD-L1 применяются антитела VENTANA PD-L1 (клон SP263), а также DAKO (клон 28-8). Указанные антитела, а также используемая методика оценки PD-L1 рекомендованы для немелкоклеточного рака легких [37]. В ряде исследований для оценки экспрессии PD-L1 при колоректальном раке применяют антитело Cell Signaling Technology's PD-L1 (клон E1L3N). Однако применение данного антитела не регламентировано четким количеством иммунопозитивных клеток, при котором экспрессия может быть оценена как положительная, в связи с этим ряд исследователей предлагают регистрировать положительную экспрессию при мембранном окрашивании не менее 1 %, а другие авторы – не менее 5 % опухолевых клеток [38].

Разработка единой унифицированной методики подсчета процента иммуноположительных клеток крайне важна для стандартизации оценки PD-L1-экспрессии. Примером такой методики может служить схема оценки PD-L1-экспрессии при плоскоклеточном раке легкого [39]. Следует отметить, что применение различных клонов антител даже в пределах одной выборки исследуемых образцов может приводить к регистрации различного количества клеток с позитивной или негативной PD-L1-экспрессией, несмотря на использование общепринятых методик оценки [40].

Анализ публикаций по данной теме показал, что при проведении исследований экспрессии PD-L1 при КРР не все авторы формировали группы опухолей в зависимости от их молекулярных субтипов, а также проводили оценку экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, которые вызывают микросателлитную нестабильность и, наиболее вероятно, могут являться причиной гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли. Такая разнородность методик оценки привела к тому, что опубликованные результаты в отношении показателей PD-L1-экспрессии при КРР оказались достаточно противоречивыми, что затрудняет проведение достоверного сравнительного анализа.

Считается, что для объективизации прогноза течения заболевания и определения показаний для назначения иммунотерапии, помимо оценки PD-L1-экспрессии опухолевыми клетками, необходимо также проводить исследование мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности и микроокружения опухоли [41]. Под оценкой опухолевого микроокружения подразумевается определение наличия и количества CD8⁺ опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ). Было установлено, что высокая PD-L1-экспрессия в соче-

тании с наличием CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов является благоприятным прогностическим фактором [42]. Предпринимаются попытки создать классификацию КРР, основанную на показателях PD-L1-экспрессии, мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности и характеристиках опухолевого микроокружения. Разработка подобной классификации является крайне сложным процессом, поскольку колоректальная карцинома представляет собой достаточно гетерогенную опухоль, в которой реализуются сложные механизмы иммунорегуляции, кроме того, определенные сложности возникают из-за отсутствия единого метода оценки PD-L1-экспрессии. Учитывая тот факт, что пока нет четкого диагностического стандарта для оценки PD-1/PD-L1-экспрессии при колоректальной карциноме, иммунотерапия КРР назначается на основе иммуногистохимического исследования белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS в случаях определения высокого уровня микросателлитной нестабильности при диссеминированных опухолях [43].

Заключение

Несмотря на успешное применение анти-PD-1/PD-L1-терапии в лечении ряда злокачественных новообразований, данный метод пока не получил широкого применения при колоректальной карциноме. Ряд исследований показали неэффективность анти-PD-1/PD-L1-терапии для лечения КРР [44]. Однако D. T. Le et al., разделив опухоли на две группы: с дефицитом в системе MMR (репарации неспаренных оснований ДНК) и с отсутствием дефицита MMR, получили положительный результат при иммунотерапии пембролизумабом у 40 % пациентов из первой группы, во второй группе эффект от терапии не был получен [45]. В настоящее время иммунотерапия пембролизумабом рекомендована для лечения местнораспространенного и метастатического колоректального рака с MSI/dMMR [46]. Ограниченность использования анти-PD-1/PD-L1-терапии у больных КРР, вероятно, связана с внутриопухолевой гетерогенностью и с отсутствием общепринятой стандартизированной методики оценки PD-L1-экспрессии, кроме того, определенные сложности возникают в связи с тем, что механизм регуляции PD-1/PD-L1-экспрессии до конца не изучен [47].

Тем не менее положительные результаты применения анти-PD-1/PD-L1-терапии свидетельствуют о значительных достижениях в изучении морфологической и генетической природы колоректального рака. Дальнейшее исследование молекулярно-генетических особенностей КРР и механизмов регуляции внутриопухолевого иммунного ответа позволят создать унифицированную методику оценки PD-1/PD-L1-экспрессии и расширить показания для применения анти-PD-1/PD-L1-терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [cited 05 October 2018]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
- Meyerhardt J, Saunders M, Skarin A.T. Colorectal Cancer. Dana-Farber Cancer Institute Handbook Series; 2007. 160 p.
- Bartoş A., Bartoş D., Szabo B., Breazu C., Opincariu I., Mironiuc A., Iancu C. Recent achievements in colorectal cancer diagnostic and therapy by the use of nanoparticles. *Drug Metab Rev*. 2016; 48(1): 27–46. doi: 10.3109/03602532.2015.1130052.
- Федянин М.Ю., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыбаков Е.Г., Рыков И.В., Самсонов Д.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В., Шельгин Ю.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2019; 3s2(9): 365–410. [Fedyanin M.Yu., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Mamedli Z.Z., Podluzhnyi D.V., Protsenko S.A., Rybakov E.G., Rykov I.V., Samsonov D.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Chernykh M.V., Shelygin Yu.A. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. Malignant Tumors: Practical Recommendations of RUSSCO. 2019; 3s2(9): 365–410. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-365-410.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer V.4.2020. National Comprehensive Cancer Network; 2020. 188 p.
- Dosset M., Vargas T.R., Lagrange A., Boidot R., Végran F., Roussey A., Chalmin F., Dondaine L., Paul C., Lauret Marie-Joseph E., Martin F., Ryffel B., Borg C., Adotévi O., Ghiringhelli F., Apetoh L. PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2018 Mar 15; 7(6): e1433981. doi: 10.1080/2162402X.2018.1433981.
- Kim J.H., Park H.E., Cho N.Y., Lee H.S., Kang G.H. Characterisation of PD-L1-positive subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Br J Cancer*. 2016 Aug 9; 115(4): 490–6. doi: 10.1038/bjc.2016.211.
- Kalyan A., Kircher S., Shah H., Mulcahy M., Benson A. Updates on immunotherapy for colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Feb; 9(1): 160–169. doi: 10.21037/jgo.2018.01.17.
- Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., Marisa L., Roepman P., Nyamundanda G., Angelino P., Bot B.M., Morris J.S., Simon I.M., Gerster S., Fessler E., De Sousa E., Melo F., Missiaglia E., Ramay H., Barras D., Homicsko K., Maru D., Manyam G.C., Broom B., Boige V., Perez-Villamil B., Laderas T., Salazar R., Gray J.W., Hanahan D., Taberero J., Bernardi R., Friend S.H., Laurent-Puig P., Medema J.P., Sadanandam A., Wessels L., Delorenzi M., Kopetz S., Vermeulen L., Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov; 21(11): 1350–6. doi: 10.1038/nm.3967.
- Singh M.P., Rai S., Pandey A., Singh N.K., Srivastava S. Molecular subtypes of colorectal cancer: an emerging therapeutic opportunity for personalized medicine. *Genes Diseases*. 2019; 1–14. doi: 10.1016/j.gendis.2019.10.013.
- Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., Kopetz S., Tejpar S., Taberero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(4): 268. doi: 10.1038/nrc.2017.24.
- Hao Y.H., Lafita-Navarro M.C., Zacharias L., Borenstein-Auerbach N., Kim M., Barnes S., Kim J., Shay J., DeBerardinis R.J., Conacci-Sorrell M. Induction of LEF1 by MYC activates the WNT pathway and maintains cell proliferation. *Cell Commun Signal*. 2019 Oct; 17(1): 129. doi: 10.1186/s12964-019-0444-1.
- Isella C., Terrasi A., Bellomo S.E., Petti C., Galatola G., Muratore A., Mellano A., Senetta R., Cassenti A., Sonetto C., Inghirami G., Trusolino L., Fekete Z., De Ridder M., Cassoni P., Storme G., Bertotti A., Medico E. Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome. *Nat Genet*. 2015 Apr; 47(4): 312–9. doi: 10.1038/ng.3224.
- Dunne P.D., McArt D.G., Bradley C.A., O'Reilly P.G., Barrett H.L., Cummins R., O'Grady T., Arthur K., Loughrey M.B., Allen W.L., McDade S.S., Waugh D.J., Hamilton P.W., Longley D.B., Kay E.W., Johnston P.G., Lawler M., Salto-Tellez M., Van Schaeybroeck S. Challenging the Cancer Molecular Stratification Dogma: Intratumoral Heterogeneity Undermines Consensus Molecular Subtypes and Potential Diagnostic Value in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(16): 4095–104. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0032.
- Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010; 236: 219–42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 677–704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- Greenwald R.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 515–48. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.
- Okazaki T., Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol*. 2006 Apr; 27(4): 195–201. doi: 10.1016/j.it.2006.02.001.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22; 12(4): 252–64. doi: 10.1038/nrc3239.
- Ju X., Zhang H., Zhou Z., Wang Q. Regulation of PD-L1 expression in cancer and clinical implications in immunotherapy. *Am J Cancer Res*. 2020; 10(1): 1–11.
- Casey S.C., Tong L., Li Y., Do R., Walz S., Fitzgerald K.N., Gow A.M., Baylot V., Gütgemann I., Eilers M., Felscher D.W. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*. 2016 Apr 8; 352(6282): 227–31. doi: 10.1126/science.aac9935.
- Chen N., Fang W., Lin Z., Peng P., Wang J., Zhan J., Hong S., Huang J., Liu L., Sheng J., Zhou T., Chen Y., Zhang H., Zhang L. KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Sep; 66(9): 1175–87. doi: 10.1007/s00262-017-2005-z.
- Sun C., Mezzadra R., Schumacher T.N. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018 Mar 20; 48(3): 434–452. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- Shi Y. Regulatory mechanisms of PD-L1 expression in cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2018; 67(10): 1481–89. doi: 10.1007/s00262-018-2226-9.
- Mino-Kenudson M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? *Cancer Biol Med*. 2016 Jun; 13(2): 157–70. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0009.
- Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000 Oct 2; 192(7): 1027–34. doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
- Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., Xu H., Pan X., Kim J.H., Chen L., Pardoll D.M., Topalian S.L., Anders R.A. Association of PD-1, PD-L1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014 Oct 1; 20(19): 5064–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271.
- Rooney M.S., Shukla S.A., Wu C.J., Getz G., Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015 Jan 15; 160(1–2): 48–61. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.033.
- Droeser R.A., Hirt C., Viehl C.T., Frey D.M., Nebiker C., Huber X., Zlobec I., Eppenberger-Castori S., Tzankov A., Rosso R., Zuber M., Muraro M.G., Amicarella F., Cremonesi E., Heberer M., Iezzi G., Lugli A., Terracciano L., Sconocchia G., Oertli D., Spagnoli G.C., Tornillo L. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Jun; 49(9): 2233–42. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.015.
- Hino R., Kabashima K., Kato Y., Yagi H., Nakamura M., Honjo T., Okazaki T., Tokura Y. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010; 116(7): 1757–66. doi: 10.1002/encr.24899.
- Wu P., Wu D., Li L., Chai Y., Huang J. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 26; 10(6): e0131403. doi: 10.1371/journal.pone.0131403.
- Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J., Sun H.H., Roemer M.G., Xu M.L., Yu H., Fletcher C.D., Freeman G.J., Shipp M.A., Rodig S.J. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1; 19(13): 3462–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0855.
- Wu Y., Chen W., Xu Z.P., Gu W. PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown, or Inhibition. *Front Immunol*. 2019 Aug 27; 10: 2022. doi: 10.3389/fimmu.2019.02022.
- Savic S., Berezowska S., Eppenberger-Castori S., Cathomas G., Diebold J., Fleischmann A., Jochum W., Komminoth P., McKee T., Letovanec I., Jasarevic Z., Rössle M., Singer G., von Gunten M., Zetl A., Zweifel R., Soltermann A., Bubendorf L. PD-L1 testing of non-small

cell lung cancer using different antibodies and platforms: a Swiss cross-validation study. *Virchows Arch.* 2019 Jul; 475(1): 67–76. doi: 10.1007/s00428-019-02582-0.

37. Büttner R., Gosney J.R., Skov B.G., Adam J., Motoi N., Bloom K.J., Diel M., Longshore J.W., López-Ríos F., Penault-Llorca F., Viale G., Wotherspoon A.C., Kerr K.M., Tsao M.S. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1; 35(34): 3867–3876. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7642.

38. Valentini A.M., Di Pinto F., Cariola F., Guerra V., Giannelli G., Caruso M.L., Pirrelli M. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget.* 2018 Jan 12; 9(9): 8584–8596. doi: 10.18632/oncotarget.24196.

39. Scheel A.H., Diel M., Heukamp L.C., Jöhrens K., Kirchner T., Reu S., Rüschoff J., Schildhaus H.U., Schirmacher P., Tiemann M., Warth A., Weichert W., Fischer R.N., Wolf J., Buettner R. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2016 Oct; 29(10): 1165–72. doi: 10.1038/modpathol.2016.117.

40. Shiraliyeva N., Friedrichs J., Buettner R., Friedrichs N. PD-L1 expression in HNPCC-associated colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2017 Dec; 213(12): 1552–1555. doi: 10.1016/j.prp.2017.09.012.

41. Noh B.J., Kwak J.Y., Eom D.W. Immune classification for the PD-L1 expression and tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2020 Jan 28; 20(1): 58. doi: 10.1186/s12885-020-6553-9.

42. Huang C.Y., Chiang S.F., Ke T.W., Chen T.W., You Y.S., Chen W.T., Chao K.S.C. Clinical significance of programmed death 1 ligand-1 (CD274/PD-L1) and intra-tumoral CD8+ T-cell infiltration in stage II-III colorectal cancer. *Sci Rep.* 2018 Oct 23; 8(1): 15658. doi: 10.1038/s41598-018-33927-5.

43. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., Miller R., Riaz N., Douillard J.Y., Andre F., Scarpa A. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1; 30(8): 1232–1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.

44. Bupathi M., Wu C. Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Oct; 7(5): 713–720. doi: 10.21037/jgo.2016.07.03.

45. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Hübner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372(26): 2509–20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

46. Lau D.K., Burge M., Roy A., Chau I., Haller D.G., Shapiro J.D., Peeters M., Pavlakis N., Karapetis C.S., Tebbutt N.C., Segelov E., Price T.J. Update on optimal treatment for metastatic colorectal cancer from the AG-ITG expert meeting: ESMO congress 2019. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Apr; 20(4): 251–270. doi: 10.1080/14737140.2020.1744439.

47. Yaghoubi N., Soltani A., Ghazvini K., Hassanian S.M., Hashemy S.I. PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019 Feb; 110: 312–318. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.105.

Поступила/Received 28.08.2020
Принята в печать/Accepted 06.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия); руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Наумов Сергей Сергеевич, учебный ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5305-3001. Author ID (Scopus): 57200553050. ORCID: 0000-0003-3868-2310.

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5930-3160. Researcher ID (WOS): C-8572-2012. Author ID (Scopus): 55933290800. ORCID: 0000-0002-8543-6027.

Синянский Лев Евгеньевич, аспирант, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8190-9178. Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020 (WOS). ORCID: 0000-0003-0370-5201.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вторушин Сергей Владимирович: разработка концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Наумов Сергей Сергеевич: сбор и обработка материала, работа с базами данных, оформление рукописи.

Степанов Иван Вадимович: участие в разработке концепции и дизайна, оформление рукописи.

Синянский Лев Евгеньевич: сбор и обработка материала, работа с базами данных.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia); Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Sergey S. Naumov, Education Assistant, Resident at the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus) 57200553050. ORCID: 0000-0003-3868-2310.

Ivan V. Stepanov, MD, PhD, Associate Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-8572-2012. Author ID (Scopus): 55933290800. ORCID: 0000-0002-8543-6027.

Lev. E. Sinyanskii, MD, Postgraduate, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020. ORCID: 0000-0003-0370-5201.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus) 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

AUTHOR CONTRIBUTION

Sergey V. Vtorushin: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript.

Sergey S. Naumov: data collection and analysis, literature search, writing of the manuscript.

Ivan V. Stepanov: study conception and design, writing of the manuscript.

Lev. E. Sinyanskii: data collection and analysis, literature search.

Sergey G. Afanasyev: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Зикиряходжаев А.Д., Феденко А.А., Старкова М.В., Суркова В.С., Седова М.В.* Возможности лекарственной терапии андроген-положительного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 123–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132

For citation: *Zikiryakhodjhaev A.D., Fedenko A.A., Starkova M.V., Surkova V.S., Sedova M.V.* Drug therapy for androgen-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 123–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АНДРОГЕН-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Д. Зикиряходжаев, А.А. Феденко, М.В. Старкова,
В.С. Суркова, М.В. Седова**

Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ)
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: mariya.sedova58@gmail.com

Аннотация

Существует несколько типов рака молочной железы (РМЖ) в зависимости от их молекулярных характеристик. В последних публикациях мировой литературы приводятся данные о наличии дополнительных подтипов тройного негативного РМЖ. Одним из них является LAR-подтип, который характеризуется наличием андрогеновых рецепторов (АР). Роль АР в развитии РМЖ до сих пор остается спорной. По мнению одних авторов, стимуляция АР приводит к подавлению пролиферации, по мнению других, – к ее активации и потенцированию инвазии опухоли. Существует версия о дихотомическом эффекте андрогенов в зависимости от концентрации гормона. Также направление эффекта терапии LAR-подтипа зависит от множества других белков-регуляторов, взаимодействующих с АР. В 1940-х гг. прошлого века были предприняты первые попытки лечения РМЖ препаратами андрогенового ряда, однако без значительного эффекта, в связи с чем они больше не применялись до начала XXI века. В настоящее время известны основные механизмы действия андрогенов на клетки РМЖ. В рамках научных исследований предпринимаются попытки андрогеновой терапии, в том числе в сочетании с ингибиторами ароматазы с целью увеличения концентрации эндогенного тестостерона. Изучаются эффекты селективных модуляторов рецепторов андрогенов и анаболических стероидов. Однако в последнее десятилетие наибольшее количество исследований направлено на изучение антиандрогеновой терапии антагонистами АР, такими как энзалутамид и бикалутамид. При этом энзалутамид блокирует как андроген-, так и эстроген-опосредованный рост опухоли, в связи с чем может применяться вне зависимости от наличия эстрогеновых рецепторов (РЭ) в отличие от бикалутамида. Результаты одного из крупнейших исследований энзалутамида в сочетании с экземестаном показывают значительное увеличение выживаемости без прогрессирования у пациенток с гормон-положительным РМЖ – до 16,5 мес (по сравнению с 4,3 мес в контрольной группе).

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы андрогенов, андрогенная терапия, антиандрогенная терапия.

DRUG THERAPY FOR ANDROGEN-POSITIVE BREAST CANCER

**A.D. Zikiryakhodjhaev, A.A. Fedenko, M.V. Starkova,
V.S. Surkova, M.V. Sedova**

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
3, 2nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: mariya.sedova58@gmail.com

Abstract

There are some types of breast cancer (BC) that depend on their molecular characteristics. However, lately researchers provide data regarding the presence of additional receptors of triple negative breast cancer (TNBC). One of them is LAR-subtype that has androgen receptors (AR) on breast cancer cells. The role of AR in the development of this pathology is still controversial. According to some authors, stimulation of AR leads to the proliferation suppression, in the opinion of others – to the activation and potentiation of tumor invasion. There is also a version of the dichotomous effect of androgens that depends on the concentration of this hormone. The various effects of LAR-subtype therapy of BC are also explained by the presence of many other regulator proteins that interact with AR. The first attempts to treat BC with androgen have begun since the 40s of the last century, but in those years it did not have the desired effect and was not used until recently. Currently, the basic mechanisms of the effect of androgens on BC cells on the molecular level are known, and researches try to use androgen therapy, also in combination with aromatase inhibitors to increase the concentration of endogenous testosterone. The effects of selective androgen receptor modulators and anabolic steroids are being studied. However, in the last decade, the largest number of studies focused on the study of anti-androgen therapy. Patients receive AR antagonists, such as enzalutamide, bicalutamide, that are prescribed for prostate cancer. Enzalutamide blocks both androgen- and estrogen-mediated tumor growth, and therefore can be used regardless of the presence of estrogen receptors (ER), in contrast to bicalutamide. The results showed a significant increase in disease free survival up to 16.5 months in patients with hormone positive BC.

Key words: breast cancer, androgen receptor, androgen therapy, anti-androgen therapy.

За последние 10 лет терапия рака молочной железы (РМЖ) достигла значительного прогресса за счет внедрения новых методов диагностики и лечения, разработки новых лекарственных препаратов, что приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости, а также к улучшению качества жизни пролеченных больных. Тройной негативный тип РМЖ характеризуется неблагоприятным течением. В поисках дополнительных линий терапии больных РМЖ проведен ряд исследований по изучению экспрессии андрогеновых рецепторов в клетках РМЖ. Существует предположение, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ [1]. Экспрессия андрогеновых рецепторов (АР) в клетках РМЖ встречается в 60–80 % [2, 3]. Экспрессия АР и уровень Ki67 значительно связаны с общей выживаемостью, при этом приведенные переменные являются независимыми. По данным анализа кривых Каплана–Мейера выявлена значительная корреляция между плохим исходом и отсутствием АР, а также высоким уровнем Ki67 при тройном негативном типе РМЖ [4].

В зарубежной литературе определен новый молекулярный апокриновый подтип РМЖ – LAR-подтип (luminal androgen receptor), который характеризуется отрицательной экспрессией эстрогеновых рецепторов (РЭ), но положительной экспрессией АР. Данные о прогностической значимости экспрессии АР противоречивы. Несмотря на то, что рядом авторов экспрессия АР при РМЖ считается хорошим прогностическим фактором, существуют противоположные данные о прямой корреляции уровня АР с повышенной инвазивностью и активацией метастазирования. Экспрессия 5 α -редуктазы (фермента, ответственного за производство активной формы гормона дигидротестостерона (ДГТ)) связана с повышенной агрессивностью и метаста-

тическим потенциалом LAR-подтипа. По данным S. Kasashima et al., из 48 случаев инфильтрирующей апокринной карциномы молочной железы у 30 (62,5%) были иммунопозитивны в отношении 5 α -редуктазы, среди которых 27 были также положительными по АР [5].

1. Экспрессия андрогеновых рецепторов при различных подтипах рака молочной железы

1.1. Андрогеновые рецепторы при РЭ-положительном РМЖ

До 95 % РЭ-положительных РМЖ экспрессируют АР [3, 6], а также выраженная экспрессия АР определяет благоприятный прогноз при люминальном подтипе [7]. Наилучшие показатели безрецидивной выживаемости коррелировали с более высокой концентрацией АР, РЭ и рецептора прогестерона (РП) [8] при условии адъювантной гормональной терапии [9]. Также было отмечено, что эффективность стандартной гормональной терапии была ниже в группе АР-негативных опухолей по сравнению с АР-позитивными [10]. Ингибиторы ароматазы оказывают антипролиферативный эффект по двум направлениям: первый – снижение синтеза эстрогенов, второй – повышение концентрации эндогенных андрогенов за счет отсутствия их перехода в эстрогены [11]. Также выявлена прямая корреляция между увеличением количества АР и возрастом пациенток с РЭ-позитивным РМЖ [12].

1.2. Андрогеновые рецепторы при нелюминальном HER2/неу-позитивном раке молочной железы

Экспрессия АР определяется в большинстве случаев РЭ-негативного, HER2/неу-позитивного

РМЖ [12–14]. Однако по данным Y. Ogawa et al., связи между экспрессией приведенных рецепторов нет [8]. При одномерном анализе пациенты с РЭ-негативным, АР-позитивным РМЖ имели значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости ($p=0,049$). Непосредственное воздействие на АР, Wnt-путь или HER2/neu снижает пролиферацию опухолевых клеток [2]. Также значительное количество низкодифференцированных РМЖ относятся к LAR-подтипу.

1.3. Андрогеновые рецепторы при тройном негативном раке молочной железы

Уровень экспрессии АР значительно выше ($p=0,034$) при тройном негативном типе по сравнению с другими молекулярными типами РМЖ [7] и, по данным различных исследований, составляет от 30 до 43 % [8, 15]. Пациенты с высокой экспрессией АР при тройном негативном РМЖ имеют лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости [16]. Экспрессия АР при РМЖ не зависит от менопаузального статуса женщины, при этом 79 % случаев высокой экспрессии АР наблюдались у пациенток в постменопаузе [8]. Существует прямая корреляция между высокой экспрессией АР и возрастом больных РМЖ [12]. Однако в группе тройного негативного подтипа этот показатель зависел от менопаузального статуса: концентрация АР в постменопаузе была значительно ниже, чем в перименопаузе.

2. Конкурентивное взаимодействие АР и РЭ

Точный механизм действия андрогенов на клетки РМЖ в настоящий момент не известен. Имеются данные об антипролиферативном эффекте андрогенов при АР-позитивном РМЖ [11]. Соотношение АР и РЭ в большей степени влияет на пролиферацию раковых клеток [17]. При низком уровне экспрессии АР ARA70 (коактиватор стероидных рецепторов) взаимодействует с РЭ и усиливает пролиферацию, а при высоком уровне – ARA70 взаимодействует с АР и ингибирует пролиферацию клеток РМЖ. Также белок ARA70 клеточной линии MCF7 взаимодействует с АР и РЭ, после чего данный комплекс аккумулируется на генах-мишенях (рис. 1). Ингибирующее действие через АР на клетки MCF7 может быть снижено сверхэкспрессией ARA70. При соотношении РЭ к АР 5:1 ARA70 коиммунопреципитирует с РЭ, концентрация которых выше, однако при обратном соотношении (1:5) – с АР. Таким образом, коактиваторы играют важную роль в опосредованной регуляции пролиферации клеток с различными соотношениями АР и РЭ. В клеточных линиях MCF7, ZR-75-1 и T-47D были обнаружены перекрестные сигнальные пути с АР и РЭ. Взаимодействие АР с соответствующим ДНК-связывающим доменом ингибирует пролиферацию клеток при РЭ-позитивном РМЖ, что обусловлено конкуренцией за связывание РЭ с регуляторными областями генов-мишеней РЭ [17, 18]. Соотношение между количеством активации сигнальных

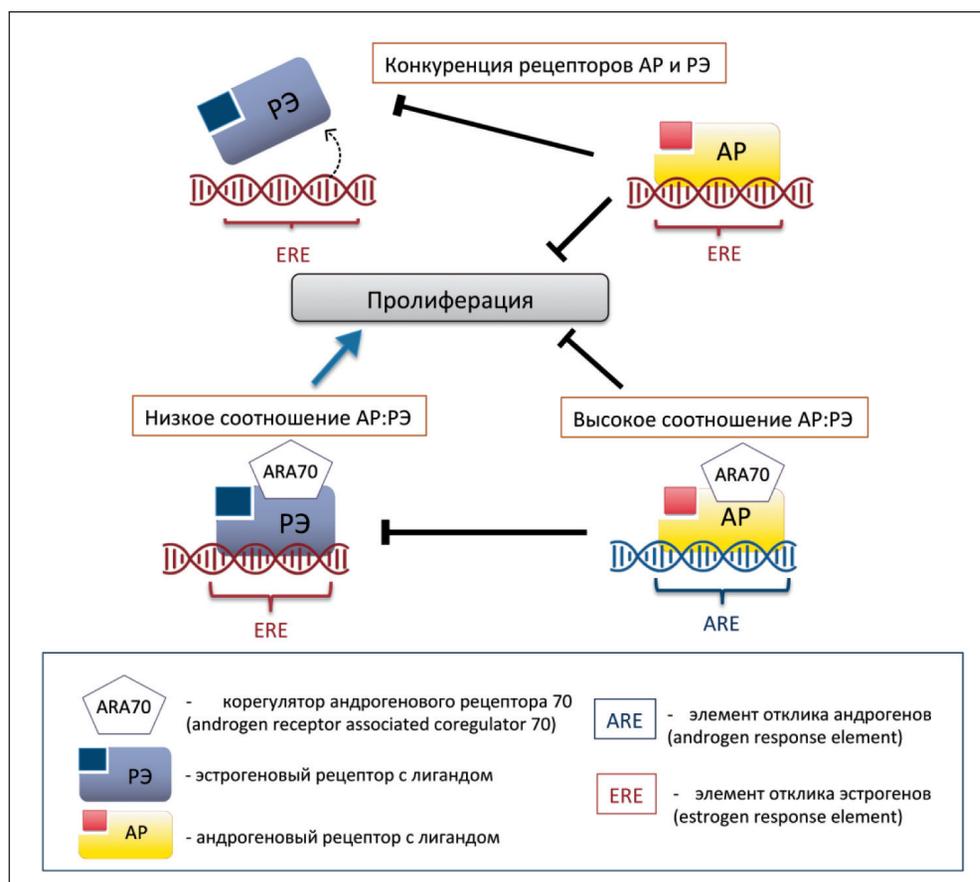


Рис. 1. Механизмы регуляции пролиферации клеток РМЖ посредством воздействия на АР
Fig. 1. Mechanisms of regulation of breast cancer cell proliferation by influencing AR

путей, запускаемых воздействием на РЭ и АР, является решающим фактором в возникновении злокачественной опухоли [19]. Было обнаружено, что андрогены могут связываться не только с АР. Так, метаболиты ДГТ (3-бета-диол, 3-альфа-диол) обладают определенным аффинитетом к РЭ, что может объяснить разнонаправленные результаты при андрогеновой терапии (рис. 2) [20].

При классическом механизме действия (рис. 3) эстроген, взаимодействуя с РЭ-рецептором, вместе с коактиваторами связывается с соответствующими регуляторными областями генов-мишеней, инициируя транскрипцию гена (1), либо осуществляет это посредством факторов транскрипции (2). Однако существует ряд особенностей относительно эффектов, реализуемых посредством АР и РЭ. Во-первых, АР и РЭ могут взаимодействовать между собой и подавлять транскрипционную активность друг друга (3). Во-вторых, для активации сигнального пути АР могут связываться не только с андроген-чувствительной (ARE), но и с эстроген-чувствительной последовательностью ДНК (ERE), а также использовать белки-коактиваторы рецепторов эстрогена. В-третьих, РЭ могут регулировать пролиферацию, воздействуя на геном опосредованно через мембранные рецепторы, например, регулируя каскады протеинкиназ (МАРК) (6).

Однако АР также обладают подобной негеномной активностью, и конкуренция за вспомогательные белки (MNAR) может подавлять активность рецептора РЭ [21].

3. Антипролиферативный эффект андрогенов

3.1. Опосредованный механизм антипролиферативного действия андрогенов

Тестостерон ингибирует синтез РП и активность матриксной металлопротеиназы [22]. Данное семейство протеолитических ферментов влияет на пролиферацию клеток молочной железы и на ее нормальное функционирование, а также способствует инвазии опухоли молочной железы и возникновению метастазов. Однако ДГТ способствует высвобождению активной формы матриксной металлопротеиназы 13 (ММР13) [23]. Также антагонист АР, бикалутамид, и сочетание бикалутамида и ДГТ оказывали синергетическое действие на высвобождение протеазы. АР может регулировать направление активности клеток посредством контроля экспрессии микроРНК. В частности, АР активирует экспрессию и, следовательно, высвобождает ММР13 посредством уменьшения экспрессии miR-100 и miR-125b, которые отрицательно влияют на ММР13 мРНК.

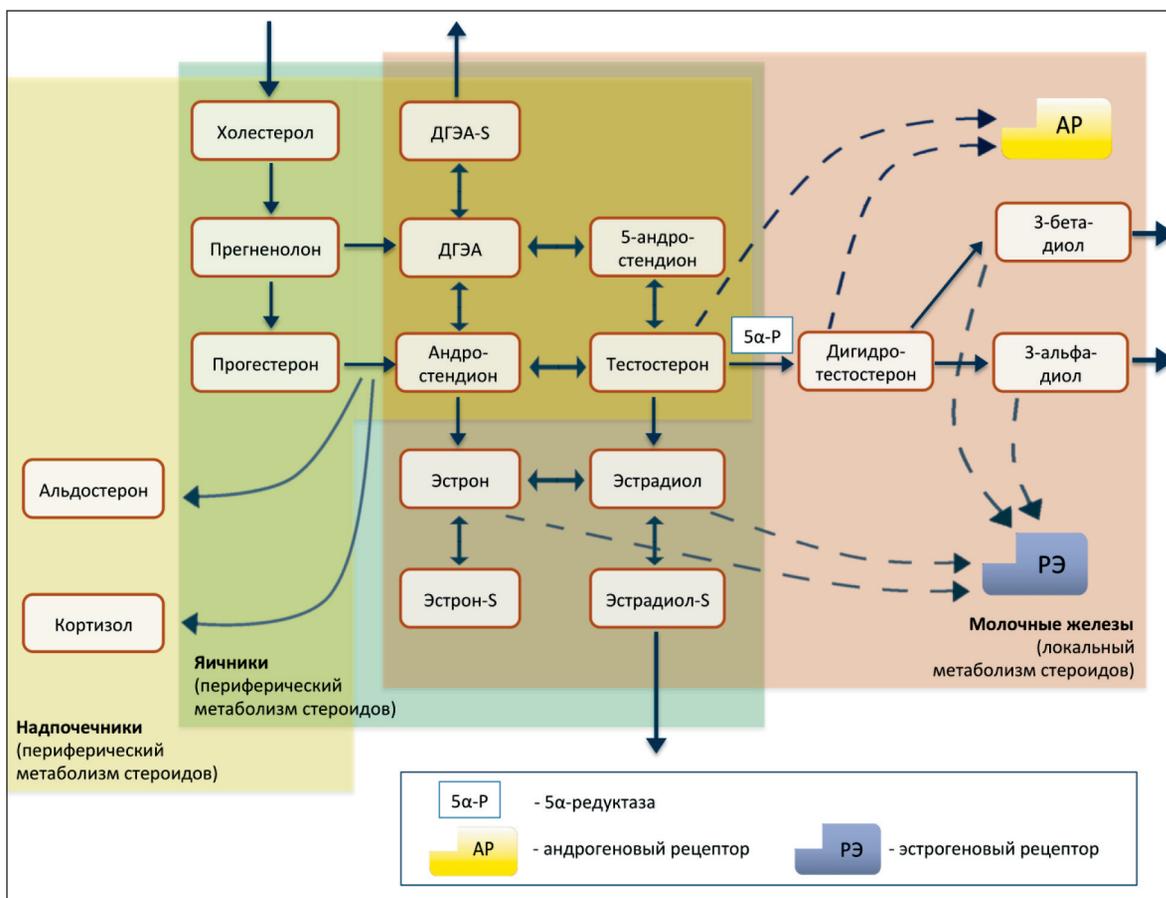


Рис. 2. Основные пути метаболизма стероидных гормонов в надпочечниках, яичниках и молочных железах
 Fig. 2. The main pathways of steroid hormone metabolism in the adrenal glands, ovaries and breast

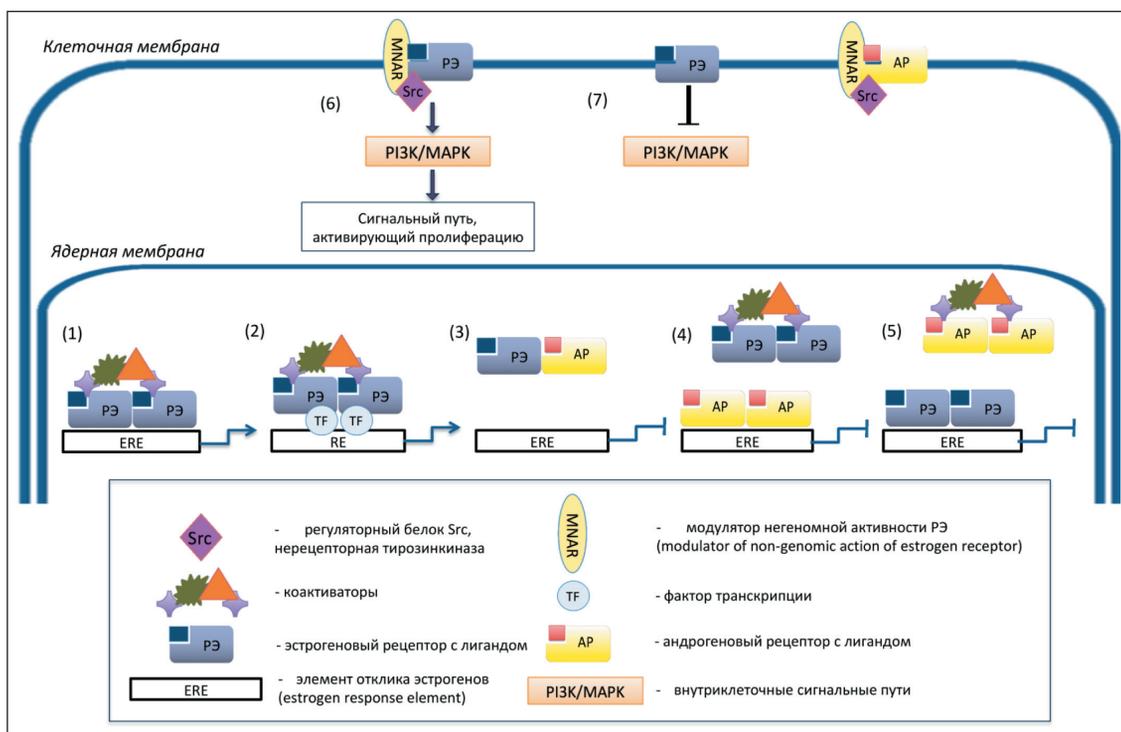


Рис.3. Потенциальные механизмы перекрестных взаимодействий AP и PЭ рецепторов
 Fig. 3. Potential mechanisms of cross-interactions between AR and ER receptors

3.2. Доказательства антипролиферативного эффекта андрогенов

В подтверждение антипролиферативного эффекта проведены исследования с использованием антиандрогенов. Показано, что в условиях низких концентраций PЭ или при использовании препаратов ингибиторов ароматазы активируется механизм действия предшественников андрогенов – андростендиона (путем прямого действия или его превращения в ДГТ) на клетки РМЖ и подавляется их пролиферация [11]. R. Hackenberg et al. также исследовали пролиферацию трех клеточных линий РМЖ для определения эффектов ДГТ и антиандрогенового препарата – ципротерон ацетата (ЦА) [24]. Эксперименты с использованием ДГТ и антиандрогенов предполагали определение эффектов на пролиферацию при блокировании AP с помощью ЦА. В выборке отсутствовали пациенты с PЭ-позитивным статусом для исключения конкуренции между ЦА и усилением пролиферации посредством эстрадиола. Результаты данного исследования подтвердили активацию пролиферации под действием антиандрогенов при РМЖ.

4. Индукция пролиферации андрогенами

4.1. Механизм активации пролиферации клеток РМЖ андрогенами

Ген AP расположен на хромосоме Xq 11-12. AP является полипептидом с четырьмя доменами с различными функциями. После связывания AP, который связан с белком-шапероном (белком теплового шока), и лиганда (эндогенные андрогены) AP

диссоциирует из этого комплекса и образует гомодимер, который транслоцируется в ядро и приводит к активации сигнального каскада и транскрипции целевых генов. Несмотря на распространенность экспрессии AP как в нормальной ткани молочной железы, так и в первичной опухоли, их роль в генезе РМЖ менее известна. Доклинические исследования показали, что андрогены могут влиять на пролиферацию клеток РМЖ и способствовать канцерогенезу [4]. Кроме того, высокая концентрация 5α-дигидротестостерона стимулирует пролиферацию клеточных линий РМЖ MCF-7 и EFM-19, чувствительных к эстрогенам. Таким образом, андрогены обладают стимулирующим эффектом не только при PЭ-позитивном РМЖ, но также оказывая влияние при тройном негативном подтипе.

4.2. Антипролиферативная активность антиандрогенов

Однако в настоящее время появляется все больше исследований обратной противо-опухолевой активности антиандрогенов при РМЖ, которые получают положительные результаты. Изучение сигнальных путей андрогенов при тройном негативном подтипе РМЖ является многообещающим, и лекарственные препараты, ингибирующие AP, показали противоопухолевую активность в доклинических и клинических исследованиях (рис. 4). Сотрудники Медицинского университета Мадисон (США, 2016) приводят данные о достаточной эффективности терапии энзалутамидом и планируют дальнейшие клинические исследования [16].

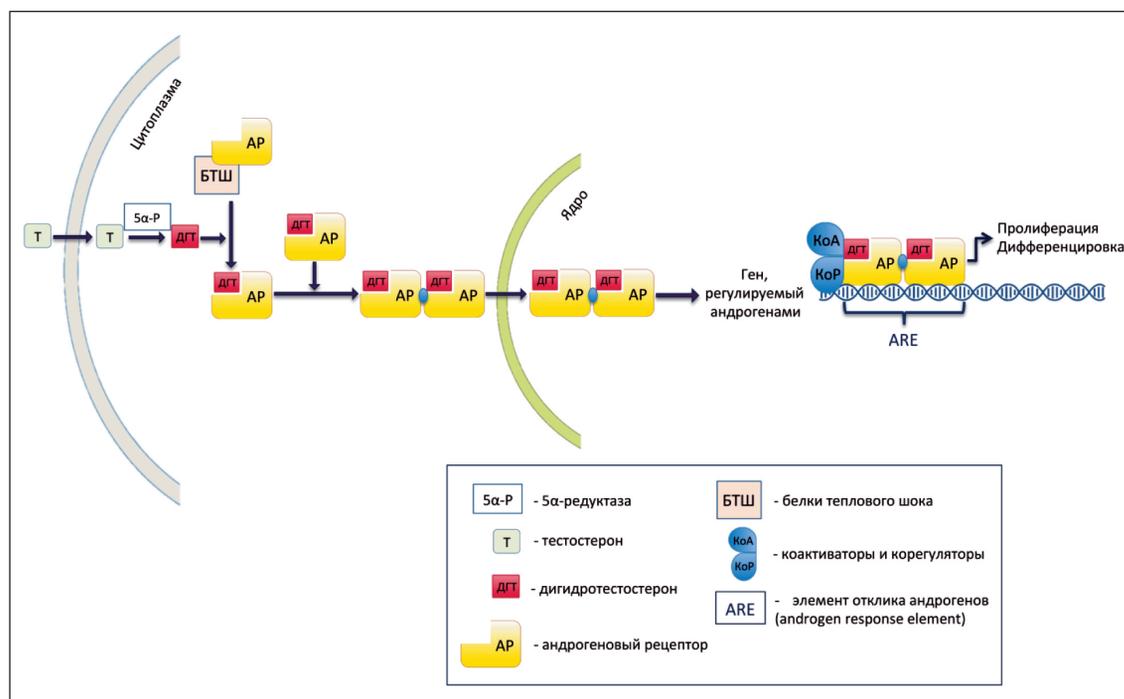


Рис. 4. Лиганд-зависимая активация андроген-чувствительной последовательности ДНК
 Fig. 4. Ligand-dependent activation of androgen-sensitive DNA sequence

5. Дихотомические эффекты андрогенов на клетки РМЖ

Существуют данные о том, что пролиферацию клеточных линий РМЖ человека *in vitro* можно стимулировать или ингибировать андрогенами в зависимости от дозировки. Так, физиологические и фармакологические концентрации андрогенов стимулировали рост клеточных линий MCF-7 и EFM-19, тогда как в клетках T-47D рост ингибировался фармакологическими концентрациями андрогенов, а в клетках ZR-75-1 и MFM-223 – физиологическими концентрациями [4].

Эффекты андрогенов на клеточной линии РМЖ ZR-75-1 были широко исследованы. Эта клеточная линия имеет РЭ, РП и АР. По данным Университета Флиндерс (Австралия, 1995), после 12-дневной инкубации в присутствии 0,1 нМ эстрадиола (Э2) в среде, свободной от фенола, количество клеток было увеличено почти в 3 раза выше контрольного [20]. Добавление 1нМ ДГТ вызывало ослабление пролиферации клеток на 78 %, индуцированных Э2. Данный эффект ДГТ можно полностью обратить, используя антагонист АР (гидроксифлутамид) в насыщающей концентрации. ДГТ в отсутствие Э2 вызывает ингибирование пролиферации клеток ZR-75-1 на 25%, также обратимое путем инкубации с гидроксифлутамидом. Имплантация клеток ZR-75-1 в мышей, подвергнутых овариэктомии, была моделью для изучения *in vivo* эффектов андрогенов на рост опухоли молочной железы. В присутствии и в отсутствие экзогенного Э2 ДГТ ингибировал рост опухоли, и этот эффект ДГТ был отменен одновременным введением гидроксифлутамида. При-

веденная клеточная линия ведет себя аналогично как *in vivo*, так и *in vitro* и равномерно ингибируется андрогенами. Исследования подтвердили это ингибирующее действие андрогенов на пролиферацию клеток ZR-75-1 с использованием синтетического неметаболизированного андрогена–миболерона. Следует отметить, что в другой клеточной линии MDA-MB-453 те же исследования продемонстрировали, что миболерон стимулирует пролиферацию АР-позитивного, но РЭ-негативного РМЖ. Сочетание этих двух клеточных линий с использованием миболерона и специфическими олигонуклеотидами к АР показало, что через АР может быть опосредован как ингибирующий, так и стимулирующий эффект андрогенов на пролиферацию этих линий клеток РМЖ. По результатам данного исследования абсолютные уровни АР (а также РЭ и РП) в клеточных линиях не были связаны ни с конкретным стимулирующим, ни с ингибирующим пролиферирующим ответом. Исследователи пришли к выводу, что эффект андрогенов (ингибирующий или стимулирующий) на клетки РМЖ зависит от дополнительных клеточных факторов или структуры АР [25].

Основным препятствием для успешного использования антиандрогенов в лечении РМЖ является отсутствие понимания того, что обуславливает дихотомию, что заставляет некоторые АР-позитивные опухоли по-разному реагировать на одно и то же лечение. Иммуногистохимические исследования РМЖ показали, что в то время как большинство опухолей экспрессируют АР (>1 %), также существует огромное разнообразие дру-

гих белков, экспрессируемых клетками опухоли, которые могут взаимодействовать с АР. Данные белки отвечают за различные механизмы в развитии РМЖ, однако на данный момент существует мало экспериментальных данных об их роли. Полный список белков-регуляторов, выявленных до 2010 г., был представлен в базе данных генных мутаций рецепторов андрогенов [26]. Важно выяснить роль этих корегуляторов и взаимодействующих белков в каждом типе РМЖ [27].

6. Терапевтические подходы при АР-позитивном РМЖ

6.1. Андрогеновая терапия

О первых попытках андрогеновой терапии РМЖ сообщили немецкие исследователи Р. Ulrich и А. Loeser в 1939 г. [28]. Авторы описали несколько случаев значительного улучшения состояния больных с метастатическим РМЖ при внутримышечном и подкожном применении тестостерона пропионата. Затем последовало еще несколько подобных исследований. В 1946 г. М.А.Х. Cutler et al. описали несколько случаев такого же лечения метастатического РМЖ и проследили, что рецидив у пациенток развивался в течение 1 года. Наиболее длительный период улучшения состояния составлял 11 мес. Авторы пришли к выводу, что будет целесообразным отказаться от терапии тестостероном при метастатическом РМЖ. Поскольку у нескольких пациенток, которые получали паллиативное лечение тестостероном, рецидив заболевания возникал сразу после прекращения лечения, предлагалось, что терапия не должна прекращаться при достижении положительного эффекта [29]. При метастатическом поражении костей на фоне андрогеновой терапии отмечали снижение болевого синдрома, повышение аппетита, улучшение качества жизни, увеличение массы тела, пациентки смогли засыпать без применения наркотических средств [30].

В последние годы снова возрос интерес к андрогеновой терапии РМЖ. R. Glaser et al. сообщают, что женщины с симптомами гормональной недостаточности, которые получали фармакологические дозы тестостерона или комбинацию тестостерона с анастрозолом в виде подкожных имплантатов, имели более низкую частоту возникновения РМЖ [31]. Также лечение метастатического РМЖ у 53 пациенток путем введения имплантатов тестостерона с анастрозолом, помещенных в ткани молочной железы вокруг злокачественной опухоли, значительно уменьшало ее размер. Регрессия заболевания наблюдалась у 9 (17 %) пациенток, полная – у 2 %, частичная – у 15 %. Стабилизация процесса наблюдалась у 22 (41,5 %) больных. У остальных 22 (41,5 %) пациенток заболевание прогрессировало. Медиана общей выживаемости составляла 12 мес с начала лечения тестостероном. Данный препарат показал значительную терапевтическую

активность у пациенток с метастатическим РМЖ, при условии резистентности опухоли к гормональной терапии и прогрессировании заболевания.

В поисках препарата, оказывающего меньший спектр побочных эффектов, вместо тестостерона было предложено использовать его предшественник – дигидроэпиандростерон (ДГЭА). Преимуществом ДГЭА перед андрогенами являлось то, что ДГЭА в физиологических дозах превращается в андрогены только в специфических тканях-мишенях, которые обладают соответствующей ферментативной системой. При этом ДГЭА не оказывает влияния на другие ткани, сводя к минимуму потенциальные побочные эффекты, наблюдаемые при терапии андрогенами, вводимыми системно [32]. E. Lundström et al. сообщают об исследовании дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭАС), который является наиболее распространенным циркулирующим стероидом в организме человека. Исследователи утверждают, что хотя ДГЭАС не обладает сродством к АР, его неконъюгированный вариант – ДГЭА – обладает слабой андрогенной активностью с аффинностью к АР (соответствует 0,04 % от тестостерона) и также может действовать как антагонист АР в клетках РМЖ [22].

В 2018 г. сотрудниками Королевского колледжа хирургов (Ирландия) опубликованы результаты исследования селективных модуляторов рецепторов андрогенов (SARM), таких как энобосарм, так как они также могут выступать в качестве антагонистов РЭ [27]. Предполагается, что энобосарм будет эффективен при гормонзависимом РМЖ, так как в исследовании, анализирующем его действие при тройном негативном РМЖ, было отмечено отсутствие его эффективности. Кроме того, был исследован анаболический стероид CR1447 (4-гидрокситестостерон, 4-ОНТ), который применялся трансдермально в форме мази при РЭ+, АР+ и HER2– распространенном РМЖ. Данный препарат оказывает эффект двумя путями: как ингибитор ароматазы и как агонист АР.

6.2. Антиандрогеновая терапия

Несмотря на успехи андрогеновой терапии распространенного РМЖ в предыдущих исследованиях, существуют данные о положительном эффекте анти-АР-терапии. Последняя в основном применяется в терапии рака предстательной железы, в частности терапия препаратами бикалутамид, энзалутамид, которые блокируют АР, и ингибитором СYP17 (абиратор, который потенцирует синтез андрогенов). Результаты этих испытаний были положительными в отношении АР положительных тройных негативных опухолей (LAR-подтип).

Энзалутамид (Xtandi). Препарат ингибирует передачу сигналов АР через ряд различных механизмов: предотвращение связывания андрогеновых лигандов с АР с последующим ингибированием ядерной транслокации АР, а также предотвра-

щение связывания AP с ДНК [27]. По данным D.R. Cochrane et al., энзалутамид вызывает эффект на Э2-опосредованную пролиферацию клеток РМЖ, в отличие от бикалутамида. Препарат можно использовать для лечения AP+ РМЖ, независимо от статуса РЭ, поскольку он блокирует как андроген-, так и эстроген-опосредованный рост опухоли [33]. Результаты первого рандомизированного исследования энзалутамида при РМЖ были представлены на Онкологическом симпозиуме в Сан-Антонио (2017). Авторы показали значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (до 16,5 мес) при РМЖ с позитивными гормональными рецепторами у пациенток, которые не получали никакой предшествующей эндокринной терапии при лечении комбинацией экземестана (ингибитора ароматазы) и энзалутамида. В контрольной группе выживаемость без прогрессирования составила 4,3 мес. Интересно отметить, что значительного улучшения безрецидивной выживаемости у пациенток, получавших предшествующую эндокринную терапию, не отмечалось. Энзалутамид также оценивается для лечения тройного негативного РМЖ. Во II фазе исследования Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (США, 2018), оценивающего клиническую эффективность и безопасность энзалутамида у пациенток с распространенным тройным негативным РМЖ, обнаружено, что препарат хорошо переносится и клинически эффективен [34]. Авторы разделяли пациенток на 2 группы: у первой показатель экспрессии AP ≥ 0 % (такой показатель отмечался как позитивный) и был выявлен в 80 % опухолей молочной железы, у второй – показатель экспрессии AP ≥ 10 % (выявлен в 55 % опухолей). В первой группе клиническая эффективность терапии составила 25 %, медиана общей выживаемости – 12,7 мес; во второй – 33 % и 17,6 мес соответственно. Это подчеркивает одну из главных проблем клинических испытаний AP рецепторов – отсутствие точной оценочной шкалы позитивной экспрессии AP. Данное клиническое исследование показывает, что ответ на анти-AP-терапию может напрямую зависеть от уровня экспрессии AP в клетках РМЖ.

В исследовании Королевского колледжа хирургов (Ирландия, 2018) приведены данные II фазы клинических испытаний, оценивающих эффективность и безопасность энзалутамида с трастузумабом у пациенток с HER2+, AP+ метастатическим РМЖ. Исследование не завершено, результаты,

опубликованные в 2018 г., показали клиническую эффективность терапии до 23,6 %, медиану безрецидивной выживаемости – до 105 дней [27].

Бикалутамид. В приведенном исследовании также изучаются эффекты другого AP-антагониста, бикалутамида, у пациенток с тройным негативным РМЖ. AP позитивность была установлена при экспрессии рецептора >10 %, клиническая эффективность терапии достигла 19 % [27].

6.3. Сочетание химиотерапии и андрогеновой/антиандрогеновой терапии

В 1972 г. G.S. Jordan предположил, что при подборе андрогеновой терапии необходимо учитывать предшествующую терапию, так как при метастатическом РМЖ химиотерапия может оказывать неблагоприятное влияние на последующую гормонотерапию, направленную на AP [35]. I.S. Goldenberg et al., опровергая приведенную гипотезу, опубликовали данные исследования, в котором 18 пациенток получили химиотерапию до лечения калустероном (препарат группы андрогенов), из них 6 (35 %) продемонстрировали объективную регрессию опухоли в результате андрогеновой терапии [36]. AP-позитивный (+) тройной негативный РМЖ демонстрирует относительную резистентность к стандартной неоадьювантной химиотерапии и более низкую частоту полных патоморфологических ответов [37–39]. Данные исследования поднимают вопрос о возможности сочетания ингибиторов AP с неоадьювантной химиотерапией для улучшения ответа при AP (+) тройном негативном РМЖ. В настоящее время в Медицинском центре Канзасского университета ведется клиническое исследование II фазы для оценки частоты полного и приближенно полного патоморфологического ответа при начальных стадиях AP (+) тройного негативного РМЖ с AP >10 %. Проводится терапия энзалутамидом в сочетании с еженедельным введением паклитаксела [40].

Заключение

Воздействие на AP является перспективным направлением в лечении LAR-подтипа тройного негативного РМЖ. В современных клинических исследованиях оценивается эффективность как андрогеновой терапии, так и с использованием блокаторов андрогеновых рецепторов. Однако наибольший интерес в последнее время представляет антиандрогеновая терапия с использованием препаратов энзалутамид и бикалутамид.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крылов А.В. Андрогены и РМЖ (обзор литературы). Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015; 14(5): 5–15. [Krylov A.Y., Krylov Y.V. Androgens and breast cancer (literature review). Herald of Vitebsk State Medical University. 2015; 14 (5): 5–15. (in Russian)].
2. Ni M., Chen Y., Lim E., Wimberly H., Bailey S.T., Imai Y., Rimm D.L., Liu X.S., Brown M. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer cell. 2011 Jul; 20(1): 119–31. doi: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.

3. Niemeier L.A., Dabbs D.J., Beriwal S., Striebel J.M., Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. Modern Pathol. 2010 Feb; 23(2): 205–12. doi: 10.1038/modpathol.2009.159.

4. Ricciardi G.R.R., Adamo B., Ieni A., Licata L., Cardia R., Ferraro G., Franchina T., Tuccari G., Adamo V. Androgen receptor (AR), E-cadherin, and Ki67 as emerging targets and novel prognostic markers in triple-negative breast cancer (TNBC) patients. PloS one. 2015; 10(6): e0128368. doi: 10.1371/journal.pone.0128368.

5. *Kasashima S., Kawashima A., Ozaki S., Nakanuma Y.* Expression of 5 α -reductase in apocrine carcinoma of the breast and its correlation with clinicopathological aggressiveness. *Histopathology*. 2012 May; 60(6B): E517. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04214.x.
6. *Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M.* Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 1; 17(7): 1867–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
7. *Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Козлов Н.А., Чхиквадзе Н.В.* Андрогеновые рецепторы как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 40–45. [Ryabchikov D.A., Voronnikov I.K., Kozlov N.A., Chkhikvadze N.V. Androgen receptors as a factor of prognosis in various molecular-biological subtypes of breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 40–45. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45
8. *Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H., Sakurai K., Inoue T., Nishiguchi Y.* Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2008 Oct; 13(5): 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.
9. *Gonzalez-Angulo A.M., Stenke-Hale K., Palla S.L., Carey M., Agarwal R., Meric-Bertram F., Traina T.A., Hudis C., Hortobagyi G.N., Gerald W.L., Mills G.B., Hennessy B.T.* Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 1; 15(7): 2472–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1763.
10. *Bryan R.M., Mercer R.J., Bennett R.C., Rennie G.C., Lie T.H., Morgan F.J.* Androgen receptors in breast cancer. *Cancer*. 1984 Dec; 54(11): 2436–40.
11. *Macedo L.F., Guo Z., Tilghman S.L., Sabnis G.J., Qiu Y., Brodie A.* Role of androgens on MCF-7 breast cancer cell growth and on the inhibitory effect of letrozole. *Cancer Res*. 2006 Aug 1; 66(15): 7775–82.
12. *Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А., Токмаков В.В., Ващенко Л.Н., Бакулина С.М., Андрейко Е.А., Кут О.И.* Антиандрогенная терапия: новое направление таргетной терапии рака молочной железы? Современные проблемы науки и образования. 2017; 3: 6–6. [Shatova Yu.S., Franciyan E.M., Novikova I.A., Tokmakov V.V., Vashchenko L.N., Bakulina S.M., Andreyko E.A., Kut O.I. antiandrogen therapy: a new direction in targeted therapy for breast cancer? *Modern Problems of Science and Education*. 2017; 3: 6–6. (in Russian)].
13. *Agoff S.N., Swanson P.E., Linden H., Hawes S.E., Lavton T.J.* Androgen Receptor Expression in Estrogen Receptor–negative Breast Cancer: Immunohistochemical, Clinical, and Prognostic Associations. *Am J Clin Pathol*. 2003 Nov; 120(5): 725–31.
14. *Park S., Koo J., Park H.S., Kim J.H., Choi S.Y., Lee J.H., Park B.W., Lee K.S.* Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Mar; 21(3): 488–92. doi: 10.1093/annonc/mdp510.
15. *Крылов А.Ю., Крылов Ю.В., Янченко В.В.* Экспрессия рецепторов андрогенов и C-Kit (CD117) в тройном негативном раке молочной железы. Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2016; 3: 85. [Krylov A.Y., Krylov Y.V., Yanchanka U.V. Expression of androgen receptor and C-Kit (CD 117) in triple negative breast cancer. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016; 3: 85. (in Russian)]. doi: 10.14427/jipai.2016.3.85.
16. *Rampurwala M., Wisinski K.B., O'Regan R.* Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Advan Hematol Oncology*. 2016 Mar; 14(3): 186–93.
17. *McNamara K.M., Moore N.L., Hickey T.E., Sasano H., Tilley W.D.* Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2014 Aug; 21(4): T161–81. doi: 10.1530/ERC-14-0243.
18. *Lanzino M., De Amicis F., McPhaul M.J., Marsico S., Panno M.L., Andò S.* Endogenous coactivator ARA70 interacts with ERA and modulates the functional ERalpha/AR interplay in MCF-7 cells. *J Biol Chem*. 2005 May 27; 280(21): 20421–30. doi: 10.1074/jbc.M413576200
19. *Peters A.A., Buchanan G., Ricciardelli C., Bianco-Miotto T., Centenera M.M., Harris J.M., Jindal S., Segara D., Jia L., Moore N.L., Henshall S.M., Birrell S.N., Coetzee G.A., Sutherland R.L., Butler L.M., Tilley W.D.* Androgen receptor inhibits estrogen receptor- α activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res*. 2009; 69(15): 6131–40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0452.
20. *Birrell S.N., Bentel J.M., Hickey T.E., Ricciardelli C., Weger M.A., Horsfall D.J., Tilley W.D.* Androgens induce divergent proliferative responses in human breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995 May; 52(5): 459–67. doi: 10.1016/0960-0760(95)00005-k.
21. *Fioretti F.M., Sita-Lumsden A., Bevan C.L., Brooke G.N.* Revisiting the role of the androgen receptor in breast cancer. *J Mol Endocrinol*. 2014 Jun; 52(3): R257–65. doi: 10.1530/JME-14-0030.
22. *Lundström E., Carlström K., Naessen S., Söderqvist G.* Dehydroepiandrosterone and/or its metabolites: possible androgen receptor antagonistic effects on digitized mammographic breast density in normal breast tissue of postmenopausal women. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018 Aug 25; 35(1): /j/hmbci.2018.35.issue-1/hmbci-2018-0036/hmbci-2018-0036.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0036.
23. *Ahram M., Mustafa E., Zaza R., Abu Hammad S., Alhuhud M., Bawadi R., Zihlif M.* Differential expression and androgen regulation of microRNAs and metalloprotease 13 in breast cancer cells. *Cell Biol Int*. 2017; 41(12): 1345–55. doi: 10.1002/cbin.10841.
24. *Hackenberg R., Hofmann J., Hölzel F., Schulz K.D.* Stimulatory effects of androgen and antiandrogen on the in vitro proliferation of human mammary carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1988; 114(6): 593–601. doi: 10.1007/BF00398183.
25. *Birrell S.N., Hall R.E., Tilley W.D.* Role of the androgen receptor in human breast cancer. *J Mammary gland Biol Neoplasia*. 1998 Jan; 3(1): 95–103.
26. *Lenore K. Beitel.* Androgen receptor interacting proteins and co-regulators table [Internet]. URL: <http://androgendb.mcgill.ca/ARinteract.pdf> (cited 20.11.2019).
27. *McIlroy M., Bleach R.* The divergent function of androgen receptor in breast cancer: analysis of steroid mediators and tumour intracrinology. *Front Endocrinol*. 2018 Oct 26; 9: 594. doi: 10.3389/fendo.2018.00594.
28. *Adair F.E., Herrmann J.B.* The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1946 Jun; 123: 1023–35.
29. *Culter M., Schlemenson M.* Treatment of advanced mammary cancer with testosterone. *JAMA*. 1948 Sep 18; 138(3): 187–90.
30. *Adair F.E.* Testosterone in the treatment of breast carcinoma. *Med Clin of North America*. 1948 Jan; 32: 18–36. doi: 10.1016/s0025-7125(16)35727-3.
31. *Glaser R., Dimitrakakis C.* Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas*. 2015; 82(3): 291–295. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.002.
32. *Labrie F., Luu-The V., Labrie C., Bélanger A., Simard J., Lin S.X., Pelletier G.* Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev*. 2003; 24(2): 152–82. doi: 10.1210/er.2001-0031.
33. *Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C., Spoelstra N.S., Edgerton S.M., Jean A., Guerrero J., Gómez F., Medicherla S., Alfaro I.E., McCullagh E., Jedlicka P., Torkko K.C., Thor A.D., Elias A.D., Protter A.A., Richer J.K.* Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res*. 2014 Jan 22; 16(1): R7. doi: 10.1186/bcr3599.
34. *Traina T.A., Miller K., Yardley D.A., Eakle J., Schwartzberg L.S., O'Shaughnessy J., Gradishar W., Schmid P., Winer E., Kelly C., Nanda R., Gucaip A., Awada A., Garcia-Estevéz L., Trudeau M.E., Steinberg J., Upfal H., Tudor I.C., Peterson A., Cortes J.* Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 20; 36(9): 884–890. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3495.
35. *Gordan G.S.* Calusterone in the therapy for advanced breast cancer. *JAMA*. 1972; 219(4): 483–490. doi: 10.1001/jama.1972.03190300025008.
36. *Goldenberg I.S., Waters N., Ravdin R.S., Ansfield F.J., Segaloff A.* Androgenic therapy for advanced breast cancer in women: a report of the Cooperative Breast Cancer Group. *JAMA*. 1973 Mar 12; 223(11): 1267–8.
37. *Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul; 121(7): 2750–67. doi: 10.1172/JCI45014.
38. *Lehmann B.D., Jovanović B., Chen X., Estrada M.V., Johnson K.N., Shyr Y., Moses H.L., Sanders M.E., Pietenpol J.A.* Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS one*. 2016; 11(6): e0157368. doi: 10.1371/journal.pone.0157368.
39. *Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y., Zhang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bertram F., Valero V., Lehmann B.D., Pietenpol J.A., Hortobagyi G.N., Symmans W.F., Ueno N.T.* Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1; 19(19): 5533–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.
40. *Mina A., Yoder R., Sharma P.* Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2017 Sep 20; 10: 4675–4685. doi: 10.2147/OTT.S126051.

Поступила/Received 04.07.2019

Принята в печать/Accepted 20.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зикирходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: azizz@mail.ru. SPIN-код: 8421-0364. AuthorID (РИНЦ): 701248. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9847-7668. AuthorID (РИНЦ): 823233. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

Старкова Марианна Валентиновна, онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7758-8806. AuthorID (РИНЦ): 973557. ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Суркова Виктория Сергеевна, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2191-3876. AuthorID (РИНЦ): 1019118. ORCID: 0000-0002-2674-0416.

Седова Мария Васильевна, аспирант, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7863-4915. ORCID: 0000-0001-5999-3164.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зикирходжаев Азиз Дильшодович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Феденко Александр Александрович: анализ обзора литературы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Старкова Марианна Валентиновна: разработка концепции и дизайна, анализ научной работы.

Суркова Виктория Сергеевна: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Седова Мария Васильевна: разработка структуры обзора литературы, отбор публикаций, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aziz D. Zikiryakhodjaev, MD, DSc, Head of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: azizz@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Aleksandr A. Fedenko, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4927-5585.

Marianna V. Starkova, MD, Oncologist, Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Viktoriya S. Surkova, MD, Pathologist, Pathologic Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2674-0416.

Mariya V. Sedova, MD, Resident of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5999-3164.

AUTHOR CONTRIBUTION

Aziz D. Zikiryakhodjaev: critical revision for important intellectual content.

Aleksandr A. Fedenko: literature review, critical revision for important intellectual content.

Marianna V. Starkova: study conception and design, study analysis.

Viktoriya S. Surkova: data collection and analysis, statistical data analysis.

Mariya V. Sedova: literature review, structure of the literature review, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Бобрышев А.А., Давыдов М.М., Нариманов М.Н., Поликарпова С.Б., Кирсанов В.Ю., Блиндарь В.Н.* Роль адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 133–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140

For citation: *Bobryshev A.A., Davudov M.M., Narimanov M.N., Polycarpova S.B., Kirsanov V.Y., Blindar V.N.* The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 133–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-133-140

РОЛЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А.А. Бобрышев¹, М.М. Давыдов¹, М.Н. Нариманов², С.Б. Поликарпова¹, В.Ю. Кирсанов¹, В.Н. Блиндарь³

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия¹

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. E-mail: dr.abobryshev@mail.ru¹

ГБУЗ «Подольская городская клиническая больница», г. Подольск, Россия²

Россия, 142100, г. Подольск, ул. Кирова, 38²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24³

Аннотация

Цель исследования – обобщение и обзор современных литературных научных данных, подтверждающих эффективность, безопасность и перспективы применения адъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка. **Материал и методы.** В работе проведен анализ результатов международных исследований по применению предоперационной и послеоперационной лекарственной терапии местнораспространенного рака желудка. Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library за 2001–19 гг. Из проанализированных исследований 28 наиболее актуальных были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Во многом увеличение показателей выживаемости достигнуто благодаря мультимодальному подходу, при котором хирургическое лечение используется совместно с химиотерапией или химиолучевой терапией. Эффективность такого подхода была доказана в ряде крупных клинических исследований. Однако, несмотря на большое количество вариантов лечения местнораспространенного рака желудка, до сих пор нет единого стандарта ведения пациентов с данным заболеванием. Одним из вариантов лечения, успешно практикующимся в ряде ведущих стран, является применение адъювантной химио- и химиолучевой терапии. **Заключение.** Анализ литературных данных последних 18 лет показал высокую актуальность исследований по адъювантной химиотерапии рака желудка и необходимость продолжения дальнейшего изучения этой проблемы.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, химиотерапия, химиолучевая терапия, показатели выживаемости.

THE ROLE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

A.A. Bobryshev¹, M.M. Davudov¹, M.N. Narimanov², S.B. Polycarpova¹, V.Y. Kirsanov¹, V.N. Blindar³

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹

8/2, Bolshaya Pirogovskaya St., 119991, Moscow, Russia¹

Podolsk City Clinical Hospital, Moscow, Russia²

38, Kirova St., 142100, Podolsk, Russia²

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation,

Moscow, Russia³

24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia³

Abstract

The purpose of the study was a systemic literature review on data regarding the efficacy, safety and prospects for the use of adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. **Material and Methods.** The study contained a thorough literary analysis of the results of international studies on the use of preoperative and postoperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer. Relevant sources were searched in Medlin and Cochrane Library databases, and publications from 2001 to 2019 were included. Of all the studies analyzed, 28 were used to write the systematic review. **Results.** The increase in survival rates was mainly achieved due to the use of a multimodal approach to the treatment of gastric cancer. The effectiveness of this approach, which combined surgery with chemotherapy or chemoradiotherapy, was proven in several large clinical studies. However, despite the large number of treatment options for locally advanced gastric cancer, there is still no single standard for the management of patients with this disease. One of the treatment options successfully practiced in a number of leading countries is the use of adjuvant chemo/chemoradiation therapy. **Conclusion.** Analysis of the literature data of the last 18 years has shown the high relevance of studies on adjuvant chemotherapy for gastric cancer and the need to continue further study of this problem.

Key words: locally advanced gastric cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy, survival rates.

Введение

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее актуальных проблем онкологии XXI века. В настоящее время РЖ занимает 3-е место по уровню смертности и 5-е – по уровню заболеваемости в мире, причем у мужчин заболеваемость в 2 раза выше, чем у женщин. В мире в 2018 г. зарегистрировано более 1 млн новых случаев РЖ и около 783 тыс. смертей [1]. К 2020 г. прогнозируется рост числа заболевших до 1,3 млн человек. Среди мужчин рак желудка является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и основной причиной смерти от рака в нескольких странах Западной Азии, включая Иран, Туркменистан и Кыргызстан. В Восточной Азии, например в Монголии и Японии, показатели заболеваемости и смертности также остаются высокими, тогда как в странах Северной Америки, Северной Европы и Африки данные показатели относительно низкие [1].

Радикальная хирургия в сочетании с лимфодиссекцией в объеме D2 остается золотым стандартом лечения резектабельного рака желудка [2]. Однако примерно у 25–40 % больных в течение 5 лет после операции развивается рецидив, причем риск рецидива коррелирует с распространённостью процесса [3]. Для улучшения результатов хирургического лечения местнораспространенного РЖ в дополнение к операции применяется химиотерапия и/или лучевая терапия [4]. Система стадирования Американского объединенного комитета по раку (AJCC), основанная на степени распространённости заболевания, широко применяется с целью стадирования и прогнозирования при раке желудка [5]. Согласно этой классификации, диагноз рак желудка III стадии характеризуется распространением заболевания по стенке желудка (от инвазии опухоли в мышечную оболочку – стадия T2, до прорастания серозной оболочки или соседних структур – стадия T4), любым объемом поражения регионарных лимфоузлов (регионарные лимфоузлы не поражены – стадия N0, вовлечено в онкологический процесс до 7 регионарных лимфоузлов –

стадия N1–2 или более 7 – стадия N3), а также отсутствием отдаленных метастазов [5]. Помимо анатомической распространённости, ряд факторов также ассоциируется с выживаемостью после операции по поводу РЖ: степень злокачественности, радикальность операции и соотношение пораженных лимфоузлов к общему числу удаленных, однако они не включены в систему стадирования AJCC [6, 7]. Необходимость адъювантной химиотерапии (АХТ) при раке желудка была подтверждена 2 крупными исследованиями III фазы, которые продемонстрировали увеличение показателей выживаемости у пациентов, получавших АХТ, по сравнению с теми, кто был оставлен под наблюдение после операции [8, 9]. Однако по-прежнему в литературе ведется активная дискуссия по поводу значения адъювантной химиотерапии при местнораспространенном РЖ. Причиной этих споров является относительно небольшое увеличение показателей выживаемости при анализе подгрупп пациентов с III стадией заболевания в этих двух исследованиях. Кроме того, было включено небольшое количество больных, имевших более 14 регионарных метастазов, а пациенты с 20 и более поражёнными лимфатическими узлами были полностью исключены из исследований [8, 9]. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение роли адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка.

Целью исследования является обзор имеющихся на сегодняшний момент публикаций, касающихся адъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка.

Значение адъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка

Пользу АХТ позволило оценить исследование S. Sakuramoto et al., изучавших влияния препарата S-1 на результаты лечения операбельного рака желудка [8]. В исследование было включено 529 больных, которым после операции с лимфодиссек-

цией в объеме D2 проводилась адъювантная химиотерапия S-1. В группу контроля было включено 530 человек, получивших хирургическое лечение. Было продемонстрировано значимое преимущество в показателях общей выживаемости для группы, получавшей АХТ, 5-летняя выживаемость составила 71,7 % в группе с адъювантной химиотерапией и 61,1 % – в контрольной группе ($p=0,002$). При этом отмечается относительно небольшое число нежелательных явлений III–IV степени у больных, получавших S-1: анорексия – 6 %, тошнота – 3,7 %, диарея – 3,1 %. Следует отметить, что препарат S-1 является пероральным фторпиримидином и в настоящий момент широко применяется в Японии. В его состав входит тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиридин и оксониевая кислота. Особенностью препарата является лучшая переносимость среди пациентов азиатской популяции по сравнению с европейской.

В исследовании CLASSIC, проведенном на популяции китайских, корейских и тайваньских больных РЖ, также изучалось влияние адъювантной химиотерапии после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [9]. Были проанализированы данные 1035 больных, получивших в качестве АХТ комбинацию XELOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м², внутривенно капельно в 1-е сут и капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут, внутрь в 1–14-е сут, каждые 3 нед на протяжении 8 курсов лечения). Медиана наблюдения – 34 мес, при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения и адъювантной терапии составила 53 % и 68 %, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 69 % (95 % ДИ: 64–73) и 78 % (95 % ДИ: 74–82) соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (22 %), тромбоцитопения (8 %), тошнота (8 %) и рвота (8 %). Частота сенсорной полинейропатии I–II степени составила 10 %, и только у 3 пациентов была зарегистрирована III степень полинейропатии. Полный объем запланированной терапии получили 67 % больных, однако почти всем пациентам потребовалась редукция доз химиопрепаратов. В связи с наступлением непереносимой токсичности 10 % больных досрочно завершили химиотерапию. Авторами показано, что АХТ после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 снижает риск прогрессирования заболевания [9].

Хотя эти исследования продемонстрировали преимущество в показателях выживаемости от назначения адъювантной химиотерапии, до конца остается неясным, насколько большой вклад дает добавление препаратов платины к фторпиримидинам из-за относительно небольшого увеличения (на 10 %) показателей пятилетней ОВ.

В 2010 г. опубликованы результаты метаанализа 17 исследований, в которые было включено 3838 больных РЖ. Целью исследования было изучение влияния АХТ на показатели выживаемости [10].

Медиана времени наблюдения за больными составила 7 лет. Соотношение мужчин и женщин – 66,3 и 33,7 %. В исследование были включены пациенты с высоким ECOG статусом. По данным мета-анализа, доля пациентов со стадией T1 (по системе TNM) составила 8 %, с T2 – 39 %, с T3 – 36 %, с T4 – 15 %. Однако следует отметить различия между системами стадирования, которые применялись в исследованиях, включенных в метаанализ. Стадии II, IIIa и IIIb были диагностированы в 64, 21 и 8 % случаев. Лимфодиссекция в объеме D2 выполнена 74 % пациентов. К моменту расчёта показателей выживаемости из 1924 пациентов, получавших АХТ, умерли 1000 человек. Из 1857 человек, получивших оперативное лечение, умерли 1067. В ходе анализа все пациенты были разделены на группы в зависимости от вида проведенной химиотерапии: группа монохимиотерапии; группа химиотерапии, включающая комбинации 5-фторурацила, митомицина и других препаратов, за исключением антрациклинов; группа химиотерапии, включающая комбинации 5-фторурацила, митомицина и антрациклины; группа прочих режимов химиотерапии. При анализе показателей выживаемости в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, соматического статуса, расы было показано, что АХТ значимо улучшает общую выживаемость (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,76–0,90; $p<0,001$). Проведение любой химиотерапии в адъювантном режиме давало 5,8 % прироста к 5-летней общей выживаемости (49,6 % – при хирургическом лечении и 55,3 % – при химиотерапии), а при анализе 10-летней общей выживаемости прирост составил 7,4 % (общая выживаемость – 37,5 % и 44,9 % соответственно). Не выявлено различий в выживаемости в зависимости от вида АХТ. При этом выживаемость пациентов азиатской расы была значимо выше [11].

В 2016 г. C.F. Chiu et al. опубликовали итоги анализа результатов адъювантной химиотерапии у 194 больных РЖ II–III стадии. Пациенты, прооперированные в оптимальном объеме, были разделены на две группы: первая получила АХТ в различных режимах, вторая стала группой контроля. У пациентов с III стадией заболевания АХТ увеличила безрецидивную выживаемость до 22,9 мес (95 % ДИ: 9,4–36,4) по сравнению с 14,2 мес в группе контроля (95 % ДИ: 8,6–19,8, $p=0,009$) и общую выживаемость – до 32,3 мес (95 % ДИ: 22,6–42,0) по сравнению с 13,4 мес (95 % ДИ: 9,5–17,2, $p<0,001$) соответственно. Однако у больных с II стадией заболевания улучшения показателей выживаемости не наблюдалось [12]. В 2017 г. Y. Jiang et al. изучили данные 1719 больных РЖ II–III стадии, из которых 417 получали адъювантную терапию, 505 – только оперативное лечение. Выявлено статистически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости от добавления адъювантной химиотерапии как при РЖ II, так и при РЖ III стадии [13].

В 2018 г. S.C. Chang et al. опубликовали результаты исследования, включавшего 534 больных РЖ III стадии, которым проводилась радикальная гастрэктомия и лимфодиссекция D2. Из них 365 пациентов получили различные варианты адъювантной химиотерапии, 199 оставлены под наблюдением. Медиана общей выживаемости при адъювантной химиотерапии и в контрольной группе составила 35,5 мес (95 % ДИ 30,9–40,2) и 18,8 мес (95 % ДИ 12,1–25,4) соответственно, ОР для медианы общей выживаемости – 0,50 (95 % ДИ: 0,40–0,63; $p < 0,001$). Медиана безрецидивной выживаемости в группах адъювантной химиотерапии и наблюдения составила 33,5 мес (95 % ДИ 23,7–43,2) и 17,6 мес (95 % ДИ 11,4–23,7) соответственно, ОР для медианы безрецидивной выживаемости – 0,59 (95 % ДИ 0,47–0,76; $p < 0,001$) в пользу группы адъювантной химиотерапии [3].

В 2018 г. в мультицентрическом проспективном исследовании были сопоставлены 117 больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме SOX (оксалиплатин + S-1), и 234 пациента контрольной группы, которым проведено оперативное лечение, из них 57 больных, получавших SOX, были сопоставлены с 57 пациентами, получавшими химиотерапию по схеме XELOX. При SOX 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 57,5 %, что было выше, чем в группе контроля, – 44,6 % ($p = 0,001$); 5-летняя общая выживаемость составила 68,3 % и 45,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Различий между безрецидивной ($p = 0,34$) и общей выживаемостью ($p = 0,361$) в группе SOX и XELOX не выявлено [14].

Группа исследователей во главе с Н.В. Shin в 2017 г. изучала другую группу пациентов, авторы собрали данные о 510 прооперированных больных РЖ со стадией pT1N1, из которых 150 получили адъювантную терапию, остальные оставлены под динамическое наблюдение. При АХТ 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,8 %, при хирургическом лечении – 94,6 %, значимых различий в показателях выживаемости не отмечено. При однофакторном анализе пожилой возраст (> 65 лет), мужской пол, индекс массы тела < 25 кг/м², гистологическая дифференцировка были ассоциированы с риском рецидивирования опухоли [15].

В 2018 г. Q.W. Wang et al. изучили влияние АХТ на выживаемость 176 пациентов, прооперированных по поводу рака желудка, имеющих большую распространенность опухолевого процесса (стадии T4bN1–3M0 и TxN3bM0). Пятилетняя общая выживаемость всей группы составила 16,8 %, медиана общей выживаемости – 25,7 мес (95 % ДИ 20,9–30,5). Лимфоваскулярная инвазия и соотношение пораженных лимфатических узлов к общему числу удаленных лимфоузлов $\geq 0,8$ ассоциировались с плохим прогнозом ($p = 0,01$ и $p = 0,048$ соответственно). У 147 (83,5 %) больных возникли рецидивы, 12 (6,8 %) пациентов не получали

АХТ. Комбинированная химиотерапия, включая дуплетные и триплетные режимы, была связана с лучшими показателями общей выживаемости, чем монотерапия, однако значимых различий не наблюдалось – 17,5 % против 0 % ($p = 0,613$). Триплетный режим не показал значимого улучшения 5-летней общей выживаемости по сравнению с дуплетным – 18,5 % против 17,4 % ($p = 0,661$). Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших АХТ продолжительностью более 6 мес, составила 40,2 мес (95 % ДИ 30,6–48,2), что значительно больше, чем медиана общей выживаемости у пациентов, получавших адъювантную химиотерапию менее 6 мес, – 21,6 мес (95 % ДИ 19,1–24,0, $p = 0,001$) [16].

В 2019 г. С.К. Lee et al. представили данные исследования III фазы, в котором проведено сравнение эффективности адъювантной химиотерапии по схеме DS (доцетаксел + S-1) со схемой SP (цисплатин + S-1) у 153 пациентов с РЖ III стадии. Из них 75 человек получили химиотерапию по схеме DS и 78 – по схеме SP. При этом 4-летняя безрецидивная выживаемость между группами достоверно не различалась – 49,14 % и 52,5 % соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степени – 42,7 % при DS и 38,5 % при SP ($p = 0,351$). В группе SP чаще возникала анемия III–IV степени – 1,3 % против 11,5 % ($p = 0,037$), в то время как ладонно-подошвенный синдром III–IV степени – 4,1 % против 0 % ($p = 0,025$) и мукозит – 10,7 % против 2,6 % ($p = 0,001$) – чаще встречались в группе DS. Полный объем запланированной химиотерапии по схеме DS получил 51 (68 %), по схеме SP – 52 (66,7 %) пациента. Авторы делают вывод, что данные схемы сопоставимы по эффективности и безопасности и могут применяться при АХТ у больных раком желудка III стадии [17].

Обзор адъювантных методов лечения рака желудка не будет полным без упоминания о химиолучевой терапии (ХЛТ). В 2001 г. были опубликованы результаты III фазы исследования SWOG 9008/INT 0116, в котором 556 пациентов с аденокарциномой желудка или гастроэзофагального соединения (от IB до IV–M0 стадии) были подвергнуты хирургическому вмешательству и рандомизированы на 2 группы – с операцией и послеоперационной ХЛТ (5-фторурацил + лейковорин) и только с операцией [18]. Применение адъювантной терапии привело к значительному увеличению безрецидивной и общей выживаемости через 3 года. Эти результаты были подтверждены через 10 лет наблюдения (ОР 1,32, $p = 0,004$) для общей и для безрецидивной выживаемости (ОР 1,51, $p < 0,001$). Однако данное преимущество отсутствовало у пациентов с диффузным гистотипом опухоли [19]. Недостатком этого исследования является объем операции, поскольку у 54 % пациентов лимфодиссекция была выполнена неоптимально (в объеме D1 и менее).

В 2012 г. опубликованы результаты исследования III фазы, включавшего 90 больных

РЖ III–IV(M0) стадии, которым проведена гастрэктомия в объеме R0. В группе А 44 пациента получили адъювантную химиотерапию по схеме лейковорин + 5-фторурацил, в группе В 46 пациентов получили лучевую терапию в дополнение к химиотерапии по той же схеме. Результаты исследования продемонстрировали снижение риска локорегионарного рецидива при добавлении лучевой терапии к химиотерапии ($p=0,014$), без статистически значимого увеличения общей выживаемости. Обе группы показали сходный профиль токсичности [10]. В мультицентрическом азиатском исследовании III фазы, проведенном у 404 больных РЖ, также сравнивался эффект химиотерапии фторпиримидинами и ХЛТ, продемонстрировано снижение риска рецидива (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,03–1,78). Однако значимого увеличения общей выживаемости не выявлено (ОР 1,24; 95 % ДИ 0,94–1,65) [20].

С целью повышения безопасности и эффективности химиолучевой терапии в исследовании RTOG 0114 сравнили две схемы химиотерапии: РС (паклитаксел + цисплатин) и РСF (паклитаксел + цисплатин и 5-фторурацил), которые проводились совместно с лучевой терапией 45 Гр. [21] У пациентов, получавших триплетный режим, в 59 % случаев возникла токсичность III степени или выше, что привело к преждевременному закрытию этой группы исследования. У больных, получавших лечение по схеме РС, наблюдались неудовлетворительные показатели 2-летней безрецидивной выживаемости – 52 %, что ниже, чем результаты исследования INT0116. Таким образом, исследование RTOG 0114 не показало улучшения показателей выживаемости по сравнению со стандартной терапией. Результаты двух метаанализов [22, 23], посвященных эффективности ХЛТ, продемонстрировали схожие результаты: адъювантная химиолучевая терапия по сравнению с адъювантной химиотерапией значимо улучшала безрецидивную выживаемость у больных РЖ без увеличения общей выживаемости.

В 2015 г. были доложены результаты крупного исследования ARTIST, продолжившего изучение данной проблемы, в котором сравнили эффективность адъювантной химиотерапии по схеме ХР (капецитабин + цисплатин) и сочетания лучевой терапии с приемом капецитабина [24]. Лимфодиссекция в объеме D2 выполнена 458 пациентам. Группы сравнения показали аналогичную 7-летнюю безрецидивную выживаемость (ОР 0,740; 95 % ДИ 0,520–1,050; $p=0,0922$) и общую выживаемость (ОР 1,130; 95 % ДИ 0,775–1,647; $p=0,5272$). Положительный эффект на результаты безрецидивной и общей выживаемости от добавления лучевой терапии выявлен только в подгруппе пациентов с диффузным гистологическим подтипом по классификации Lauren ($p=0,04$ – для безрецидивной; $p=0,03$ – для общей выживаемости)

и имевших метастазы в регионарные лимфоузлы ($p<0,01$ – для безрецидивной; $p<0,01$ – для общей выживаемости). Полученные данные подтверждают гипотезу о пользе лучевой терапии при адъювантном лечении рака желудка.

J. Peng et al. провели анализ эффективности адъювантной ХЛТ у 337 больных раком желудка ПС стадии, которые были разделены на 2 группы: с адъювантной химиотерапией ($n=213$) и с адъювантной химиолучевой терапией ($n=124$). Авторы выявили значимое увеличение медианы общей ($p=0,049$) и безрецидивной ($p=0,015$) выживаемости в группе, получившей химиолучевую терапию [25]. В 2018 г. Н.М. Dong et al. опубликовали результаты исследования, в котором были проанализированы данные 194 больных местнораспространенным РЖ, разделенных на 2 группы: пациенты, получившие адъювантную химиотерапию ($n=92$) и химиолучевую терапию ($n=102$). При ХЛТ отмечено значимое снижение частоты рецидивов, а также более высокий уровень показателей 2-летней выживаемости (13,7 %) по сравнению с группой получавших химиотерапию – 7,6 % ($p<0,05$) [26].

Сравнение эффективности разных подходов к лечению местнораспространенного рака желудка

В 2018 г. в целях выявления наиболее эффективного подхода к лечению местнораспространенного рака желудка Z. Cai et al. провели метаанализ 33 рандомизированных контролируемых исследований. Было определено 4 тактики лечения, которые имели лучший прогноз по сравнению с оперативным вмешательством: послеоперационная химиотерапия (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,73–0,88), послеоперационная ХЛТ (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,87), предоперационная ХЛТ (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,98) и периоперационная химиотерапия (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,55–0,84). Предоперационная химиотерапия не показала значимого улучшения показателей выживаемости по сравнению с только хирургией (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,71–1,2). Не выявлено значимой разницы между показателями общей выживаемости, полученными при послеоперационной химиотерапии, послеоперационной ХЛТ, предоперационной ХЛТ и периоперационной химиотерапии. Химиолучевая терапия после лимфодиссекции D2 значительно не улучшила общую выживаемость по сравнению с послеоперационной химиотерапией (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,73–1,3) [27].

В 2019 г. были опубликованы 2 сетевых метаанализа, в первый из них включались исследования по периоперационной, неоадъювантной и адъювантной терапии, которые могли быть подвергнуты прямому сравнению. Проанализировано 14 исследований, включавших 4187 больных РЖ. Второй метаанализ сравнивал различные схемы адъювантной химио- или химиолучевой терапии после радикальной резекции по поводу рака же-

лудка по результатам 37 исследований с оценкой ОВ у 10761 пациента. Для оценки безрецидивной выживаемости было изучено 9714 историй болезни пациентов из 30 различных исследований. При проведении оперативного лечения (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,91) и при использовании периоперационной химиотерапии без таксанов (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,58–1,15) общая выживаемость была ниже по сравнению с показателями выживаемости при использовании периоперационной химиотерапии на основе таксанов. Применение после радикальной операции химиотерапии по схеме оксалиплатин + фторпиримидин в течение 1 года оказалось наиболее эффективным адьювантным режимом для получения максимальной общей выживаемости (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,28–0,80) [28].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Jiang L., Yang K.H., Guan Q.L., Zhao P., Chen Y., Tian J.H. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2013 Jun; 107(8): 807–14. doi: 10.1002/jso.23325.
3. Chang S.C., Liu K.H., Hung C.Y., Tsai C.Y., Hsu J.T., Yeh T.S., Chen J.S., Kuo Y.C., Hung Y.S., Chou W.C. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Stage III Gastric Cancer after D2 Surgery. *J Cancer.* 2018 Jan 1; 9(1): 81–91. doi: 10.7150/jca.21989.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017 Jan; 20(1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
5. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar; 67(2): 93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
6. Han D.S., Suh Y.S., Kong S.H., Lee H.J., Choi Y., Aikou S., Sano T., Park B.J., Kim W.H., Yang H.K. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1; 30(31): 3834–40. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8343.
7. Bria E., De Manzoni G., Beghelli S., Tomezzoli A., Barbi S., Di Gregorio C., Scardoni M., Amato E., Frizziero M., Sperduti I., Corbo V., Brunelli M., Bersani S., Tortora G., Scarpa A. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol.* 2013 Mar; 24(3): 693–701. doi: 10.1093/annonc/mds506.
8. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A., Furukawa H., Nakajima T., Ohashi Y., Imamura H., Higashino M., Yamamura Y., Kurita A., Arai K.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1; 357(18): 1810–20. doi: 10.1056/NEJMoa072252.
9. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K., Chung H.C., Chung I.J., Kim S.W., Kim H.H., Choi J.H., Kim H.K., Yu W., Lee J.I., Shin D.B., Ji J., Chen J.S., Lim Y., Ha S., Bang Y.J.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov; 15(12): 1389–96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
10. Kim T.H., Park S.R., Ryu K.W., Kim Y.W., Bae J.M., Lee J.H., Choi I.J., Kim Y.J., Kim D.Y. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1; 84(5): e585–92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2378.
11. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S., Ohashi Y., Pignon J.P., Rougier P., Sakamoto J., Sargent D., Sasako M., Van Cutsem E., Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303(17): 1729–37. doi: 10.1001/jama.2010.534.
12. Chiu C.F., Yang H.R., Yang M.D., Jeng L.B., Sargeant A.M., Yeh S.P., Bai L.Y. The role of adjuvant chemotherapy for patients with stage II and stage III gastric adenocarcinoma after surgery plus D2 lymph

Заклучение

Представленные данные анализа литературы показывают, что назначение адьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии значительно улучшает показатели выживаемости у больных местнораспространенным раком желудка. Пока не существует оптимального алгоритма терапии РЖ, который бы имел значительные преимущества по сравнению с другими вариантами лечения. В связи с этим необходимо продолжить научный поиск новых и изучение уже имеющихся методов лечения рака желудка, которые направлены на улучшение выживаемости и снижение токсичности терапии.

node dissection: a real-world observation. *Springerplus.* 2016 Jun; 5(1): 728. doi: 10.1186/s40064-016-2552-3.

13. Jiang Y., Li T., Liang X., Hu Y., Huang L., Liao Z., Zhao L., Han Z., Zhu S., Wang M., Xu Y., Qi X., Liu H., Yang Y., Yu J., Liu W., Cai S., Li G. Association of Adjuvant Chemotherapy With Survival in Patients With Stage II or III Gastric Cancer. *JAMA Surg.* 2017 Jul 19; 152(7): e171087. doi: 10.1001/jamasurg.2017.1087.
14. Ren D.F., Zheng F.C., Zhao J.H., Shen G.S., Ahmad R., Zhang S.S., Zhang Y., Kan J., Dong L., Wang Z.Y., Zhao F.X., Zhao J.D. Adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin improves survival of patients with gastric cancer after D2 gastrectomy: A multicenter propensity score-matched study. *World J Clin Cases.* 2018 Sep 26; 6(10): 373–383. doi: 10.12998/wjcc.v6.i10.373.
15. Shin H.B., An J.Y., Lee S.H., Choi Y.Y., Kim J.W., Sohn S.S., Noh S.H. Is adjuvant chemotherapy necessary in pT1N1 gastric cancer? *BMC Cancer.* 2017 Apr 22; 17(1): 287. doi: 10.1186/s12885-017-3265-x.
16. Wang Q.W., Zhang X.T., Lu M., Shen L. Impact of duration of adjuvant chemotherapy in radically resected patients with T4bN1-3M0/TxN3bM0 gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2018 Jan 15; 10(1): 31–39. doi: 10.4251/wjgo.v10.i1.31.
17. Lee C.K., Jung M., Kim H.S., Jung I., Shin D.B., Kang S.Y., Zang D.Y., Kim K.H., Lee M.H., Kim B.S., Lee K.H., Cheong J.H., Hyung W.J., Noh S.H., Chung H.C., Rha S.Y. S-1 Based Doublet as an Adjuvant Chemotherapy for Curatively Resected Stage III Gastric Cancer: Results from the Randomized Phase III POST Trial. *Cancer Res Treat.* 2019 Jan; 51(1): 1–11. doi: 10.4143/crt.2018.028.
18. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundahl S.A., Estes N.C., Stemmermann G.N., Haller D.G., Ajani J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson J.A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6; 345(10): 725–30. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
19. Macdonald J.S., Benedetti J., Smalley S., Haller D., Hundahl S., Jessup J., Martenson J. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol.* 2009; 27(15_suppl): 4515–4515.
20. Zhu W.G., Xua D.F., Pu J., Zong C.D., Li T., Tao G.Z., Ji F.Z., Zhou X.L., Han J.H., Wang C.S., Yu C.H., Yi J.G., Su X.L., Ding J.X. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* 2012 Sep; 104(3): 361–6. doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.024.
21. Schwartz G.K., Winter K., Minsky B.D., Crane C., Thomson P.J., Anne P., Gross H., Willett C., Kelsen D. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20; 27(12): 1956–62. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3745.
22. Huang Y.Y., Yang Q., Zhou S.W., Wei Y., Chen Y.X., Xie D.R., Zhang B. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 Lymphadenectomy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68939. doi: 10.1371/journal.pone.0068939.
23. Min C., Bangalore S., Hawar S., Guo Y., Nicholson J., Formenti S.C., Leichman L.P., Du K.L. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology.* 2014; 86(2): 79–85. doi: 10.1159/000354641.

24. Park S.H., Sohn T.S., Lee J., Lim D.H., Hong M.E., Kim K.M., Sohn I., Jung S.H., Choi M.G., Lee J.H., Bae J.M., Kim S., Kim S.T., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Kang W.K. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1; 33(28): 3130–6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.

25. Peng J., Wei Y., Zhou F., Dai J., Zhong Y., Xie C., Qin Y., Gong J., Xiong B., Zhou Y. D2-resected stage IIc gastric cancer patients benefit from adjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med*. 2016 Oct; 5(10): 27732780. doi: 10.1002/cam4.873.

26. Dong H.M., Wang Q., Wang W.L., Wang G., Li X.K., Li G.D., Chen J. A clinical analysis of systemic chemotherapy combined with ra-

diotherapy for advanced gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97(23): e10786. doi: 10.1097/MD.00000000000010786.

27. Cai Z., Yin Y., Shen C., Wang J., Yin X., Chen Z., Zhou Y., Zhang B. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: A network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol*. 2018 Sep; 27(3): 563–574. doi: 10.1016/j.suronc.2018.07.011.

28. van den Ende T., Ter Veer E., Machiels M., Mali R.M.A., Abe Nijenhuis F.A., de Waal L., Laarman M., Gisbertz S.S., Hulshof M.C.C.M., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M. The Efficacy and Safety of (Neo) Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 11; 11(1): 80. doi: 10.3390/cancers11010080.

Поступила/Received 03.09.2019
Принята в печать/Accepted 12.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобрышев Александр Александрович, аспирант кафедры онкологии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). E-mail: dr.abobryshev@mail.ru. SPIN-код: 9699-2824.

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 555607.

Нариманов Мехти Нариманович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Подольская городская клиническая больница» (г. Подольск, Россия). SPIN-код: 2125-3820.

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 411616.

Кирсанов Владислав Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий учебной частью кафедры онкологии, Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 155046.

Блиндарь Валентина Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории централизованного клинко-лабораторного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8676-4863.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бобрышев Александр Александрович: написание статьи.

Давыдов Михаил Михайлович: концепция и дизайн работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нариманов Мехти Нариманович: написание статьи.

Поликарпова Светлана Борисовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кирсанов Владислав Юрьевич: концепция и дизайн работы.

Блиндарь Валентина Николаевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr A. Bobryshev, MD, Postgraduate, Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: dr.abobryshev@mail.ru.

Mikhail M. Davydov, MD, DSc, Head of Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Mekhti N. Narimanov, MD, DSc, Head of Antitumor Drug Therapy, Podolsk City Clinical Hospital (Podolsk, Russia).

Svetlana B. Polikarpova, MD, Professor of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Vladislav Yu. Kirsanov, MD, PhD, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Valentina N. Blindar, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexandr A. Bobryshev: writing of the manuscript.

Mikhail M. Davydov: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Mekhti N. Narimanov: writing of the manuscript.

Svetlana B. Polikarpova: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladislav Yu. Kirsanov: study conception and design/

Valentina N. Blindar: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Назарова Д.В., Расулов Р.И., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И. Эволюция лечения рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 141–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-141-148

For citation: Nazarova D.V., Rasulov R.I., Zubrinsky K.G., Sogolov G.I. Evolution of treatment of cancer of the major duodenal papilla. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 141–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-141-148

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Д.В. Назарова², Р.И. Расулов¹, К.Г. Зубринский², Г.И. Сонголов³

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия¹

Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. E-mail: gava2010@yandex.ru¹

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия²

Россия, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32²

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Иркутск, Россия³

Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1³

Аннотация

Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) не является распространенным новообразованием, он встречается в 6 наблюдениях на 1 млн населения. Диагностика включает методы эндоскопической, рентгенконтрастной и лапароскопической визуализации, морфологическое исследование. При этом отсутствуют специфические биохимические исследования, опухолевые маркеры, не разработан алгоритм ранней диагностики рака БСДК. Панкреатодуоденальная резекция остается основным методом лечения пациентов с резектабельным опухолевым процессом. Однако отдаленные результаты радикальных операций остаются неудовлетворительными; медиана выживаемости составляет 52–113 мес, 5-летняя выживаемость – 30–78,8 %. Изучение факторов прогноза позволит разработать эффективные схемы радикального лечения, что неизбежно увеличит продолжительность жизни. Из всего многообразия факторов прогноза особый интерес представляет морфологическая дифференцировка опухоли. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость, средняя продолжительность жизни при панкреатобилиарном и кишечном подтипах рака БСДК после расширенной панкреатодуоденальной резекции составила 0 % против 38,05 % и 9,3 ± 1,79 мес против 48,0 ± 7,69 мес соответственно. Точный морфологический диагноз имеет важное прогностическое значение, поскольку он является основанием для назначения персонализированного нео- или адьювантного лечения в соответствии с подтипами рака БСДК. Мультимодальные методы лечения рака БСДК находятся на этапе становления, данные по применению адьювантной терапии противоречивы. Рандомизированных контролируемых исследований по неоадьювантному лечению нет. Мало внимания уделено осложнениям неоадьювантной лучевой и химиотерапии. По нашим данным, при химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстникокишечной артерии осложнения наблюдались в 21,4 %, при дистанционной лучевой терапии – в 25 % случаев. В настоящее время NCCN и ESMO не дают рекомендаций по нео- и адьювантному лечению рака большого дуоденального соска.

Ключевые слова: рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки, неоадьювантная и адьювантная терапия, радикальные хирургические вмешательства.

EVOLUTION OF TREATMENT OF CANCER OF THE MAJOR DUODENAL PAPILLA

D.V. Nazarova², R.I. Rasulov¹, K.G. Zubrinsky², G.I. Sogolov³

Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Irkutsk, Russia¹

100, mkr. Yubileyniy, 664049, Irkutsk, Russia. E-mail: gava2010@yandex.ru¹

Irkutsk Regional Cancer Clinic, Irkutsk, Russia²

32, Frunze Street, Irkutsk, 664035, Irkutsk, Russia²

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia³

1, Krasnogo Vosstaniya Street, 664003, Irkutsk, Russia³

Abstract

Cancer of the major duodenal papilla is a rare disease with a reported population incidence of 6 per million. Endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography are useful for diagnosing tumor extension of the major duodenal papilla. However, there are no specific biochemical studies or tumor markers, and an algorithm for early diagnosis of cancer of the major duodenal papilla has not been developed. Pancreatoduodenal resection remains the main treatment method for patients with a resectable tumor. However, long-term outcomes of radical surgeries are not satisfactory, with the median survival rate of 52–113 months, and the 5-year survival rate of 30–78.8 %. The study of prognostic factors will allow the development of the effective schemes of radical treatment, a therapeutic algorithm that will inevitably increase life expectancy. Radical surgery should be integrated into multi-modal treatment. Of all the variety of prognostic factors, the morphological differentiation of the tumor is of interest. According to our data, the overall 5-year survival rate, the average life expectancy for pancreatobiliary and intestinal subtypes of cancer of the major duodenal papilla after expanded pancreatoduodenal resection, respectively, was 0 % versus 38.05 % and 9.3 ± 1.79 months versus 48.0 ± 7.69 months. An accurate morphological diagnosis is of paramount prognostic importance, since it can have therapeutic consequences; that is, morphologically oriented and specific (neo)adjuvant treatment corresponding to subtypes of cancer of the major duodenal papilla. Currently, a multi-modal approach in the treatment of cancer of the major duodenal papilla is under development. Data on the use of adjuvant therapy in the radical treatment regimen are contradictory. There are no randomized controlled trials for neoadjuvant treatment. Little attention is paid to complications of chemotherapy and radiation therapy in the neoadjuvant treatment option. According to our data, chemoembolization of the gastro-duodenal artery resulted in complications in 21.4 %, and external beam radiation therapy resulted in radiation-induced injuries in 25 %. NCCN and ESMO currently do not provide recommendations for (neo)adjuvant treatment of cancer of the major duodenal papilla.

Key words: cancer of the major duodenal papilla, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, radical operation, pancreatoduodenal resection.

Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) встречается в 6 наблюдениях на 1 млн населения, составляя в структуре злокачественных новообразований пищеварительного тракта – 0,2 %, в структуре рака желчных протоков – 16,4 %, в структуре периапулярного рака – 6–32,2 % [1, 2]. В целях диагностики рака БСДК используется большой спектр современных диагностических методов, однако до настоящего времени отсутствуют специфические биохимические и опухолевые маркеры, а также не разработан алгоритм ранней диагностики.

В силу анатомических особенностей Фатерова соска, течения болезни и развития клинической картины рак БСДК обычно диагностируют на ранней стадии. Вероятно, поэтому более чем в половине наблюдений первичному обращению возможно проведение радикального лечения [2–4]. В настоящее время при раке БСДК выполняются следующие радикальные операции: трансдуоденальная папилэктомия (ТДПЭ) и панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Трансдуоденальная папилэктомия выполняется при доброкачественных опухолях, предраковых новообразованиях размером менее 2,5 см; карциномах с низкой степенью злокачественности (pTis–1N0M0, высокодифференцированный рак); нейроэндокринных опухолях, диаметром менее 2 см [5]. ЭндоУЗИ с предоперационной оценкой карциномы и индекс Tis позволяют выполнять эндоскопическую ТДПЭ.

При выборе объема операции необходимо помнить, что частота метастатического поражения ре-

гионарных лимфоузлов при T1 составляет 28–42 %. Кроме того, в 33 % случаев при раннем раке БСДК имеется по крайней мере один неблагоприятный фактор прогноза, а именно перинеуральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, поражение слизистой общего желчного и панкреатического протоков [6–8]. При этом точность предоперационной биопсии составляет 62–81 %, а интраоперационная биопсия замороженных тканей не позволяет выявить рак в 14 % [6–9]. Учитывая высокую частоту рецидива опухоли и сомнительную радикальность, с одной стороны, простоту исполнения операции, низкую частоту осложнений и летальность, с другой стороны, ТДПЭ должна оставаться альтернативой для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, исключающей проведение ПДР.

Хирургическим стандартом лечения рака БСДК остается ПДР с лимфодиссекцией [2]. Резектабельность при раке БСДК в некоторых клиниках достигает 90–98 % [10, 11]. Послеоперационные осложнения наблюдаются в 22–67 %, летальность – в 0–9 % случаев [10, 12, 13]. Рецидив болезни развивается в 42 % [13]. Отдаленные результаты при R0-операциях: медиана – 52–113 мес, 1-летняя выживаемость – 75–86,7 %, 3-летняя – 57,3–69,4 %, 5-летняя – 30–78,8 % [3, 4, 11, 14–19]. Гетерогенная природа рака БСДК и большой разброс в показателях отдаленной выживаемости требуют углубленного изучения факторов прогноза, разработки оптимального алгоритма лечения.

В настоящее время известно большое количество факторов прогноза: желтуха, морфопрогно-

стические классификации, локализация опухоли, гистохимия муцина, неинвазивный аденоматозный компонент, распространенность опухолевого процесса, онкомаркер СА 19–9, морфология опухоли, положительный край резекции, интраоперационное переливание крови, рецидив опухоли, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, экспрессия HMGB1 (High-Mobility Group Box 1) и др. В частности, желтуха указывает на распространенность опухолевого процесса и коррелирует со стадией [20]. Классификации E.D. Martin [21], K. Yamaguchi et al. [20] и pTNM основаны на оценке распространенности опухолевого процесса. Классификация I.C. Talbot et al. [22] использует критерии распространенности опухолевого процесса и морфологические признаки (гистологию, степень дифференцировки опухоли, количество митозов), что является эффективным предиктором выживаемости. Опухоли, ограниченные ампулой, имеют лучший прогноз, чем новообразования, которые возникают из сфинктерного сегмента панкреатического протока [23]. Однако при распространенном процессе трудно определить источник происхождения опухоли. В таких случаях анализ муцина может оказать помощь, так как разные ткани выделяют разный муцин. Опухоли, секретирующие сиаломуцины, имеют лучший прогноз, чем продуцирующие сульфомуцины [12, 24]. Аденоматозные остатки часто обнаруживают в опухолях БСДК, и это подтверждает, что аденома соска является предраковым заболеванием [25]. В исследованиях K. Yamaguchi et al. [20] и A. Dogandeu et al. [12] показано, что при раке БСДК с наличием аденоматозного компонента прогноз лучше, чем при раке БСДК без него, 5-летняя выживаемость в этих группах составила 68–78 % и 11–27 % соответственно. Распространенность опухолевого процесса включает такие признаки, как индексы T, N, M, стадию заболевания, размер опухоли, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, рост в головку ПЖ или в ДПК, инвазию в магистральные сосуды живота и т.д. Каждый из этих признаков, тесно связанных друг с другом, является фактором прогноза [23, 26–30]. В частности, чем больше размер опухоли, тем выше индекс T и более низкая выживаемость после ПДР [31]. Общая 3-летняя выживаемость при опухолях T3–T4 достоверно ниже, чем при T1–T2, – 30 % против 80 % ($p=0,002$) [32]. По данным ряда авторов, общая 5-летняя выживаемость при N0 и N+ составляет 47,6–80 % и 0–21,0 % соответственно [10, 13, 15, 23, 33, 34]. Пятилетняя выживаемость в группах pN0, pN1 с метастатическим поражением 1–3 лимфоузлов и pN1 с метастатическим поражением ≥ 4 лимфоузлов составляет 81 %, 71 % и 0 % соответственно. Также 5-летняя выживаемость существенно меняется с учетом стадии опухоли: I стадия – 76–100 %, II стадия – 21–70 %, III стадия – 10–27 %, IV стадии – 0 % [9, 13, 14, 32]. Неблагоприятным фактором прогноза является СА19-9

в позитивном раке БСДК. Степень дифференцировки опухоли в нескольких исследованиях оказалась предиктором выживаемости при однофакторном анализе. По данным K.M. Brown et al. [35], 5-летняя выживаемость при высокодифференцированными раке БСДК в сравнении с умеренно- и низкодифференцированными опухолями составила 82 % и 37 % ($p<0,05$). По данным H.P. Hsu et al., 5-летняя выживаемость при высоко-, умеренно- и низкодифференцированном раке БСДК равнялась 54,6 %, 41,1 % и 23,1 % соответственно [13]. Край резекции является независимым предиктором выживаемости, 5-летняя выживаемость у больных с положительным и отрицательным краем резекции после ПДР составила 15 % и 60 % [30]. Большая кровопотеря коррелировала со снижением выживаемости, после операций с гемотрансфузией, 5-летняя выживаемость не превышала 30 %, без нее равнялась 53 % [33]. Наблюдения, где в течение года после ПДР выявляли рецидив болезни, не отмечали 5-летней выживаемости [34–36]. Соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR, platelet-to-lymphocyte ratio) является прогностическим фактором при раке БСДК [37]. В группе с низким PLR 2-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше, чем при высоком PLR, – 70,2 % против 28,6 % ($p=0,005$). Комбинация PLR и общепринятых онкомаркеров позволяет стратифицировать прогноз более четко, в сравнении с каждым маркером в отдельности. Высокая экспрессия HMGB1 у больных раком БСДК является предиктором неудовлетворительной общей 5-летней выживаемости, составляя 36,1 % против 72,4 % при низкой экспрессии HMGB1 ($p=0,025$) [18].

Морфологическая классификация, предложенная W. Kimura et al. [38] и пересмотренная J. Albores-Saavedra et al. [39], обозначила подтипы рака БСДК: кишечный, панкреатобилиарный, смешанный, муцинозный, перстневидноклеточный, инвазивный папиллярный, светлоклеточный и недифференцированный. Из них наиболее распространенными и клинически значимыми являются кишечный (34–62 %) и панкреатобилиарный (35–58 %) подтипы [19, 40]. Общая 5-летняя выживаемость и медиана выживаемости при панкреатобилиарном и кишечном подтипах составляют 27,5–53,3 % против 61–70,7 % ($p<0,05$) и 43,6–52,5 мес против 75–115 мес ($p<0,05$) соответственно [19, 41–44]. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость, средняя продолжительность жизни при панкреатобилиарном и кишечном подтипах после расширенной ПДР составили 0 % против 38,05 % и 9,3 \pm 1,79 мес против 48,0 \pm 7,69 мес соответственно.

Ряд исследований показали, что кишечный и панкреатобилиарный подтипы рака БСДК морфологически схожи с карциномами соответствующих тканей и одинаковы по своим клинической эволюции и выживаемости [42, 45]. Таким образом,

точный морфологический диагноз имеет важное прогностическое значение, поскольку он определяет показания для нео- и адьювантной терапии в соответствии с подтипом опухоли [46].

C.G. Willett et al. впервые провели ретроспективный анализ эффективности адьювантного лечения у больных с резектабельным раком БСДК, разделенных на 3 группы: группа (1) с отсутствием неблагоприятных факторов прогноза, где выполнили только ПДР; группа (2) с наличием неблагоприятных факторов прогноза, где выполнили только ПДР, и группа (3) с наличием неблагоприятных факторов прогноза, где провели адьювантное лечение – лучевую терапию (ЛТ) [28]. В исследовании оценивали 5-летний актуарийный локальный контроль и общую 5-летнюю выживаемость. В 1-й группе эти показатели были значимо выше, чем во 2-й, – 100 % против 50 % и 80 % против 38 % ($p < 0,05$). В 3-й группе наблюдалась тенденция к улучшению локального контроля (83 %), но без повышения уровня общей 5-летней выживаемости.

В настоящее время данные по эффективности адьювантной терапии при лечении рака БСДК противоречивы, ряд крупных исследований показали, что она не улучшила отдаленные результаты лечения. В частности, ESPAC-3, где изучалась отдаленная выживаемость у 434 пациентов и не найдено значимых различий выживаемости в группе больных, получавших радикальную операцию и адьювантную химиотерапию, и у пациентов после радикального вмешательства. Однако в данном исследовании больные раком БСДК были сгруппированы с другими периампулярными опухолями, что затрудняет оценку истинной пользы адьювантной терапии при ампулярном раке. Анализ подгрупп из 304 пациентов с раком БСДК в исследовании J.P. Neoptolemos et al. показал, что при адьювантном лечении медиана выживаемости составила 57 мес против 34 мес при радикальной операции [47]. Однако эта разница не достигла статистической значимости. В исследовании EORTC 40891, в котором оценивалась эффективность адьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) у 93 радикально оперированных больных периампулярным раком, которым 5-фторурацил (5-ФУ) вводили в виде непрерывной инфузии во время ЛТ, не показано улучшения отдаленной выживаемости [48]. В данном исследовании больные раком БСДК также были сгруппированы с другими периампулярными опухолями. В рандомизированном исследовании III фазы в гетерогенной популяции пациентов с периампулярными опухолями при анализе эффективности адьювантной химиотерапии по схеме 5-ФУ + митомицин С в сравнении с радикальной операцией не выявлено улучшения отдаленной выживаемости [49].

Первый опыт эффективного адьювантного лечения рака был представлен V.K. Mehta et al., у больных с неблагоприятными факторами прогноза (метастатическое поражение лимфатических узлов,

положительный край резекции, недифференцированный рак, размер опухоли > 2 см, периневральная инвазия) в результате применения ЛТ в дозе 45 Гр с одновременным введением 5-ФУ в ежедневной дозе 225–250 мг/м², 7 дней в нед, общая 3-летняя выживаемость достигла 44 % [50]. J.H. Lee et al. представили аналогичные результаты, авторами отмечена удовлетворительная безрецидивная выживаемость у больных с T3-T4 или N1, получающих адьювантную ХЛТ. При многофакторном анализе адьювантная терапия достоверно являлась благоприятным фактором [50]. Следует отметить, что в этих исследованиях количество пролеченных не превышало 20 случаев, что не позволяет считать выводы авторов убедительными [32].

Существует несколько ретроспективных исследований, свидетельствующих о том, что адьювантная терапия рака БСДК улучшает отдаленную выживаемость [36, 46, 51–53]. Однако большинство этих публикаций представляют собой отчеты одного учреждения, ограниченные небольшим объемом выборки, неконтролируемым анализом и предвзятостью отбора, что затрудняет интерпретацию результатов. Метаанализ 10 исследований, включавших 3361 наблюдение, показал, что адьювантная ХЛТ связана с более низким риском смерти ($HR = 0,75$; $p = 0,001$) по сравнению с радикальной операцией [54]. Существенным недостатком данной публикации является то, что все включенные исследования носили ретроспективный характер и между ними существовала значительная неоднородность, некоторые из исследований представляли только нескорректированные результаты.

Исследование I. Nassour et al. основано на анализе большой выборки NCDB (National Cancer Database, США), в нем были созданы большие, хорошо сбалансированные подгруппы, ХТ и ХЛТ проанализированы как отдельные переменные, из исследования исключены пациенты, умершие в течение первых 90 дней и с 30-дневной реадмиссией, выполнен скорректированный анализ выживаемости [55]. Авторами были получены следующие результаты: при комбинированном лечении (ПДР + ХТ) медиана выживаемости составила 47,2 мес, 1-, 3-, 5-летняя выживаемость – 90 %, 57 %, 44 %; при хирургическом лечении – 35,5 мес и 85 %, 49 %, 38 % соответственно. Анализ показал, что адьювантная ХТ значимо увеличивала продолжительность жизни у больных с T3-T4 и с метастатическим поражением лимфоузлов, не влияя на результаты лечения при опухолях, стратифицированных как T1-T2.

Однако пока не существует рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность адьювантной ХТ и ЛТ рака БСДК. В результате ни National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ни European Society for Medical Oncology (ESMO) в настоящее время не дают рекомендаций по адьювантному лечению рака БСДК [32, 36, 46, 51–56].

Рандомизированных контролируемых исследований по изучению неoadьювантной терапии при лечении рака БСДК также не проводилось. Однако ряд авторов приводит данные по оценке эффективности этого метода. Так, R.S. Yeung et al. в 1993 г. проводили неoadьювантное лечение пациентам с периапулярным раком, где 5 наблюдений были представлены раком ДПК [57]. Выполнялась предоперационная ЛТ (180 сГр/фр, 5 дней в нед) с одновременным введением 5-ФУ в дозе 1000 мг/м², в 2–5-й и 28–32-й дни облучения в виде непрерывной инфузии и с болюсным введением митомицина С в дозе 10 мг/м², во 2-й день. В результате резектабельность при раке ДПК составила 80 %, удаленные макропрепараты не содержали остаточной опухоли. Авторы сделали вывод, что предоперационная ХЛТ позволяет эффективно воздействовать на опухоль и регионарные лимфатические узлы. J.P. Hoffman et al. сообщили о 6 больных раком БСДК, которым в 4 случаях проведена неoadьювантная терапия, в 2 – ХЛТ как окончательный вариант лечения [58]. Неoadьювантная терапия включала ЛТ с одновременным введением 5-ФУ в дозе 1000 мг/м²; в 2–5-й, 29–32-й дни, в виде 96-часовой инфузии и болюсное введение митомицина С в дозе 10 мг/м². В последующем 4 пациентам выполнена ПДР. При морфологическом исследовании выявлен лечебный патоморфоз IV степени. При динамическом наблюдении у 3 пациентов не было признаков рецидива в течение 71, 84 и 89 мес соответственно, 1 больной умер от метастазов печени через 65 мес. M. Palta et al. при углубленном морфологическом анализе удаленных препаратов после ПДР у пациентов, получавших неoadьювантную терапию, выявили, что в 12 (67 %) случаях наблюдался частичный ответ, в 5 (28 %) – полный ответ опухоли. Авторы заключили, что рак БСДК более чувствителен к ХЛТ, чем рак ПЖ [52]. За период с 1999 по 2014 г., J.M. Cloyd et al. провели лечение 142 пациентам с раком БСДК, из них неoadьювантная терапия назначалась 43 больным: предоперационная ЛТ – 65 %, ХТ – 7 %, ХЛТ – 28 %; радикальная операция в объеме ПДР выполнена 99 больным. Анализ результатов лечения показал, что не найдено различий в частоте развития локальных рецидивов – 7,0 % против 9,1 %; в уровнях медианы выживаемости – 146 мес против 107 мес и общей 5-летней выживаемости – 70,4 % против 60,6 %. При многофакторном регрессионном анализе Кокса установлено, что предоперационная терапия не улучшает отдаленную выживаемость. Однако исследование было некорректным, так как сравниваемые подгруппы отличались по тяжести сопутствующей патологии, размеру опухоли, морфологии и гистологическим подтипам [59]. S. Yamashita et al. после морфологического анализа удаленных препаратов (после ПДР) у 79 пациентов с раком БСДК с предоперационным лечением пришли к заключению, что морфологический ответ (степень лечебного пато-

морфоза) на неoadьювантную терапию может быть новым предиктором прогноза [60].

В вышеперечисленных исследованиях авторы уделяют мало внимания осложнениям ХТ и ЛТ, методам их контроля и их медикаментозной терапии. R.S. Yeung et al. сообщили, что токсичность в основном была представлена фебрильной нейтропенией (n=2), билиарным сепсисом (n=2), тошнотой и рвотой. Один пациент умер от билиарного сепсиса до завершения ХЛТ [57]. J.P. Hoffman et al. проблему безопасности неoadьювантной терапии не обсуждали, вероятно, из-за небольшого количества наблюдений [58]. M. Palta et al. обошли тему токсичности ХЛТ, отметив лишь следующие недостатки: наличие интервала времени до операции, за который может произойти усугубление тяжести состояния пациента, прогрессирование заболевания, что исключает в последующем проведение хирургического вмешательства [52]. J.M. Cloyd et al. сообщили, что неoadьювантная терапия не увеличила частоту послеоперационных осложнений и реадмиссии, летальность [59]. По данным S. Yamashita et al., на этапе проведения неoadьювантной терапии из исследования выбыло 11 пациентов в связи с тяжестью состояния и прогрессией опухоли [60]. По нашим данным, осложнения при химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстнокишечной артерии наблюдались в 21,4 % случаев, лучевые реакции при дистанционной ЛТ – в 25 % наблюдений. При этом нежелательные явления, вызванные неoadьювантным лечением, не увеличивали продолжительность предоперационного периода. Окончательные рекомендации по применению неoadьювантной ХТ и ЛТ при раке БСДК отсутствуют; обычно лечение основано на регионально-стационарных протоколах. Фторпиримидины, цисплатин и гемцитабин являются наиболее часто используемыми цитостатиками, но наилучшая комбинация и протокол пока не известны.

В заключение отметим, что ПДР является единственным потенциально радикальным методом лечения рака БСДК. Однако отдаленные результаты радикальных операций далеки от удовлетворительных; медиана выживаемости составляет 52–113 мес, 5-летняя выживаемость – 30–78,8 %, что обусловлено относительно высокой частотой местных рецидивов и отдаленного метастазирования. Радикальная операция должна быть интегрирована в мультимодальное лечение. Рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность адьювантного лечения рака БСДК, пока не существует, а данные ретроспективных отчетов противоречивы. Публикации, посвященные неoadьювантному лечению рака БСДК, представлены единичными, малочисленными, ретроспективными наблюдениями, рандомизированных исследований пока также нет. Кроме того, NCCN и ESMO в настоящее время не дают рекомендаций по нео- и адьювантному лечению рака БСДК.

ЖИТЕПАТҮПА/REFERENCES

- Ahn D.H., Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; 112–5. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.112.
- Ishihara S., Horiguchi A., Miyakawa S., Endo I., Miyazaki M., Takada T. Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Mar; 23(3): 149–57. doi: 10.1002/jhbp.314.
- Riall T.S., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Winter J.M., Campbell K.A., Hruban R.H., Chang D., Yeo C.J. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006 Nov; 140(5): 764–72. doi: 10.1016/j.surg.2006.04.006.
- Miyakawa S., Ishihara S., Horiguchi A., Takada T., Miyazaki M., Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16(1): 1–7. doi: 10.1007/s00534-008-0015-0.
- Liu F., Cheng J.L., Cui J., Xu Z.Z., Fu Z., Liu J., Tian H. Surgical method choice and coincidence rate of pathological diagnoses in transduodenal ampullectomy: A retrospective case series study and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019 Mar 26; 7(6): 717–726. doi: 10.12998/wjcc.v7.i6.717.
- Ratner D.W., Fernandez-del Castillo C., Brugge W.R., Warshaw A.L. Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg*. 1996 Apr; 131(4): 366–71. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430160024003.
- Roggin K.K., Yeh J.J., Ferrone C.R., Riedel E., Gerdes H., Klimstra D.S., Jaques D.P., Brennan M.F. Limitations of ampullectomy in the treatment of nonfamilial ampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(12): 971–80. doi: 10.1245/ASO.2005.03.009.
- Ceppa E.P., Burbridge R.A., Rialon K.L., Omotosho P.A., Emick D., Jowell P.S., Branch M.S., Pappas T.N. Endoscopic versus surgical ampullectomy: an algorithm to treat disease of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 2013 Feb; 257(2): 315–22. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d010.
- Beger H.G., Treitschke F., Gansauge F., Harada N., Hiki N., Matfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*. 1999; 134(5): 526–32. doi: 10.1001/archsurg.134.5.526.
- Casaretto E., Andrada D.G., Granero L.E. Results of cephalic pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. Analysis of 18 consecutive cases. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010 Mar; 40(1): 22–31.
- Bourgoin S., Ewald J., Mancini J., Moutardier V., Delpeiro J.R., Le Treut Y.P. Disease-free survival following resection in non-ductal periampullary cancers: A retrospective multicenter analysis. *Int J Surg*. 2017; 42: 103–109. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.04.051.
- Dorandeu A., Raoul J.L., Striser F., Leclercq-Riou N., Gosselin M., Martin E.D., Ramée M.P., Launois B. Carcinoma of the ampulla of Vater: prognostic factors after curative surgery: a series of 45 cases. *Gut*. 1997 Mar; 40(3): 350–5. doi: 10.1136/gut.40.3.350.
- Hsu H.P., Yang T.M., Hsieh Y.H., Shan Y.S., Lin P.W. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan; 14(1): 50–60. doi: 10.1245/s10434-006-9136-3.
- Todoroki T., Koike N., Morishita Y., Kawamoto T., Ohkohchi N., Shoda J., Fukuda Y., Takahashi H. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol*. 2003 Dec; 10(10): 1176–83. doi: 10.1245/aso.2003.07.512.
- O'Connell J.B., Maggard M.A., Manunga J.Jr., Tomlinson J.S., Reber H.A., Ko C.Y., Hines O.J. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul; 15(7): 1820–7. doi: 10.1245/s10434-008-9886-1.
- Sudo T., Murakami Y., Uemura K., Hayashidani Y., Hashimoto Y., Ohge H., Shimamoto F., Sueda T. Prognostic impact of perineural invasion following pancreaticoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug; 53(8): 2281–6. doi: 10.1007/s10620-007-0117-6.
- Kim W.S., Choi D.W., Choi S.H., Heo J.S., You D.D., Lee H.G. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of Vater cancer. *J Surg Oncol*. 2012 Mar; 105(3): 266–72. doi: 10.1002/jso.22090.
- Murakami T., Matsuyama R., Ueda M., Mochizuki Y., Homma Y., Kameda K., Yazawa K., Izumisawa Y., Fukushima T., Kamimukai N., Yoshida K., Kamiya N., Hoffman R.M., Endo I. High-Mobility Group Box 1 expression predicts survival of patients after resection of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *World J Surg Oncol*. 2019 Aug 9; 17(1): 140. doi: 10.1186/s12957-019-1675-8.
- Zimmermann C., Volk S., Aust D.E., Meier F., Saeger H.D., Ehehalt F., Weitz J., Welsch T., Distler M. The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 12676. doi: 10.1038/s41598-019-49179-w.
- Yamaguchi K., Enjoji M., Tsuneyoshi M. Pancreatoduodenal carcinoma: a clinicopathologic study of 304 patients and immunohistochemical observation for CEA and CA19-9. *J Surg Oncol*. 1991; 47(3): 148–54. doi: 10.1002/jso.2930470303.
- Martin E.D. Anatomopathologie des tumeurs oddiennes. *Les tumeurs oddiennes*. Paris: Masson, 1978. 35–52.
- Talbot I.C., Neoptolemos J.P., Shaw D.E., Carr-Locke D. The histopathology and staging of carcinoma of the ampulla of Vater. *Histopathology*. 1988 Feb; 12(2): 155–65. doi: 10.1111/j.1365-2559.1988.tb01926.x.
- Monson J.R., Donohue J.H., McEntee G.P., McIlrath D.C., van Heerden J.A., Shorter R.G., Nagorney D.M., Ilstrup D.M. Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Surg*. 1991 Mar; 126(3): 353–7. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410270099016.
- Dawson P.J., Connolly M.M. Influence of site of origin and mucin production on survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg*. 1989 Aug; 210(2): 1739. doi: 10.1097/0000658-198908000-00006.
- Kozuka S., Tsubone M., Yamaguchi A., Hachisuka K. Adenomatous residue in cancerous papilla of Vater. *Gut*. 1981 Dec; 22(12): 10314. doi: 10.1136/gut.22.12.1031.
- Kamisawa T., Fukayama M., Koike M., Tabata I., Egawa N., Isawa T., Okamoto A., Hayashi Y. Carcinoma of the ampulla of Vater: expression of cancer-associated antigens inversely correlated with prognosis. *Am J Gastroenterol*. 1988 Oct; 83(10): 111823.
- Willett C.G., Warshaw A.L., Convery K., Compton C.C. Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Jan; 176(1): 338.
- Willett C.G., Lewandrowski K., Warshaw A.L., Efrid J., Compton C.C. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg*. 1993 Feb; 217(2): 1448. doi: 10.1097/0000658-199302000-00008.
- Nakao A., Harada A., Nonami T., Kishimoto W., Takeda S., Ito K., Takagi H. Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to clinicopathological tumor extension. *Hepatogastroenterology*. 1994 Feb; 41(1): 738.
- Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik T.M., van Leeuwen D.J., Verbeek P.C., de Wit L.T., Gouma D.J. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery*. 1995 Mar; 117(3): 24753. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80197-7.
- Su C.H., Shyr Y.M., Lui W.Y., P'eng F.K. Factors affecting morbidity, mortality and survival after pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology*. 1999 May-Jun; 46(27): 19739.
- Lee J.H., Whittington R., Williams N.N., Berry M.F., Vaughn D.J., Haller D.G., Rosato E.F. Outcome of pancreaticoduodenectomy and impact of adjuvant therapy for ampullary carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1; 47(4): 94553. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00537-x.
- Talamini M.A., Moesinger R.C., Pitt H.A., Sohn T.A., Hruban R.H., Lillemoe K.D., Yeo C.J., Cameron J.L. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg*. 1997 May; 225(5): 5909; discussion 599600. doi: 10.1097/0000658-199705000-00015.
- Shirai Y., Tsukada K., Ohtani T., Hatakeyama K. Carcinoma of the ampulla of Vater: is radical lymphadenectomy beneficial to patients with nodal disease? *J Surg Oncol*. 1996 Mar; 61(3): 1904. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199603)61:3<1904::AID-JSO5>3.0.CO;2-6.
- Brown K.M., Tompkins A.J., Yong S., Aranha G.V., Shoup M. Pancreatoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg*. 2005 Jun; 140(6): 52932; discussion 532-3. doi: 10.1001/archsurg.140.6.529.
- Narang A.K., Miller R.C., Hsu C.C., Bhatia S., Pawlik T.M., Laheru D., Hruban R.H., Zhou J., Winter J.M., Haddock M.G., Donohue J.H., Schulick R.D., Wolfgang C.L., Cameron J.L., Herman J.M. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol*. 2011 Sep 28; 6: 126. doi: 10.1186/1748-717X-6-126.
- Kawaida H., Kono H., Amemiya H., Hosomura N., Watanabe M., Saito R., Maruyama S., Shimizu H., Furuya S., Akaike H., Kawaguchi Y., Sudo M., Matusda M., Itakura J., Shindo H., Takahashi E.L., Takano S., Fukasawa M., Satou T., Nakazawa T., Enomoto N., Fujii H., Ichikawa D. Stratification of Prognosis in Patients With Ampullary Carcinoma After Surgery by Preoperative Platelet-to-lymphocyte Ratio and Conventional Tumor Markers. *Anticancer Res*. 2019 Dec; 39(12): 69236929. doi: 10.21873/anticancer.13913.
- Kimura W., Futakawa N., Yamagata S., Wada Y., Kuroda A., Muto T., Esaki Y. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*. 1994 Feb; 85(2): 1616. doi: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02077.x.
- Albores-Saavedra J., Henson D.E., Klimstra D.S. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. *Atlas of tumor pathology*. 2000; 27: 259316.
- Radojkovic M., Stojanovic M., Radojković D., Jeremic L., Mihailovic D., Ilic I. Histopathologic differentiation as a prognostic factor in patients with carcinoma of the hepatopancreatic ampulla of Vater. *J Int Med Res*. 2018 Nov; 46(11): 46344639. doi: 10.1177/0300060518786920.

41. Kohler I, Jacob D., Budzies J., Lehmann A., Weichert W., Schulz S., Neuhaus P., Röcken C. Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb; 135(2): 20211. doi: 10.1309/AJCPCTCUQSY189YT.
42. Westgaard A., Pomianowska E., Clausen O.P., Gladhaug I.P. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: how does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb; 20(2): 4309. doi: 10.1245/s10434-012-2603-0.
43. Asano E., Okano K., Oshima M., Kagawa S., Kushida Y., Munekage M., Hanazaki K., Watanabe J., Takada Y., Ikemoto T., Shimada M., Suzuki Y.; Shikoku Consortium of Surgical Research (SCSR). Phenotypic characterization and clinical outcome in ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2016 Jul; 114(1): 11927. doi: 10.1002/jso.24274.
44. Bowitz Lothe I.M., Kleive D., Pomianowska E., Cvanarova M., Kure E., Dueland S., Gladhaug I.P., Labori K.J. Clinical relevance of pancreatobiliary and intestinal subtypes of ampullary and duodenal adenocarcinoma: Pattern of recurrence, chemotherapy, and survival after pancreatoduodenectomy. *Pancreatol.* 2019 Mar; 19(2): 316324. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.019.
45. Nitschke P., Volk A., Welsch T., Hackl J., Reissfelder C., Rahbari M., Distler M., Saeger H.D., Weitz J., Rahbari N.N. Impact of Intraoperative Re-resection to Achieve R0 Status on Survival in Patients With Pancreatic Cancer: A Single-center Experience With 483 Patients. *Ann Surg.* 2017 Jun; 265(6): 12191225. doi: 10.1097/SLA.0000000000001808.
46. Schiergens T.S., Reu S., Neumann J., Renz B.W., Niess H., Boeck S., Heinemann V., Bruns C.J., Jauch K.W., Kleespies A. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery.* 2015 Jul; 158(1): 15161. doi: 10.1016/j.surg.2015.02.001.
47. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., Valle J.W., Palmer D.H., Mcdonald A., Carter R., Tebbutt N.C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Coxon F.Y., Lacaine F., Middleton M.R., Ghaneh P., Bassi C., Halloran C., Olah A., Rawcliffe C.L., Büchler M.W. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: a multicenter, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol.* 2016; 29: LBA4006.
48. Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sahnoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennipman A., Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999 Dec; 230(6): 77682; discussion 782-4. doi: 10.1097/00000658-199912000-00006.
49. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., Nagakawa T., Nakayama T.; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002 Oct 15; 95(8): 168595. doi: 10.1002/cncr.10831. PMID: 12365016.
50. Mehta V.K., Fisher G.A., Ford J.M., Poen J.C., Vierra M.A., Oberhelman H.A., Bastidas A.J. Adjuvant chemoradiotherapy for «unfavorable» carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg.* 2001 Jan; 136(1): 659. doi: 10.1001/archsurg.136.1.65.
51. Bhatia S., Miller R.C., Haddock M.G., Donohue J.H., Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1; 66(2): 5149. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018.
52. Paltia M., Patel P., Broadwater G., Willett C., Pepek J., Tyler D., Zafar S.Y., Uronis H., Hurwitz H., White R., Czitio B. Carcinoma of the ampulla of Vater: patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012 May; 19(5): 153540. doi: 10.1245/s10434-011-2117-1.
53. Ha H.R., Oh D.Y., Kim T.Y., Lee K., Kim K., Lee K.H., Han S.W., Chie E.K., Jang J.Y., Im S.A., Kim T.Y., Kim S.W., Bang Y.J. Survival Outcomes According to Adjuvant Treatment and Prognostic Factors Including Host Immune Markers in Patients with Curatively Resected Ampulla of Vater Cancer. *PLoS One.* 2016 Mar 14; 11(3): e0151406. doi: 10.1371/journal.pone.0151406.
54. Kwon J., Kim B.H., Kim K., Chie E.K., Ha S.W. Survival Benefit of Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Ampulla of Vater Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2015 Jul; 262(1): 4752. doi: 10.1097/SLA.0000000000001182.
55. Nassour I., Hynan L.S., Christie A., Minter R.M., Yopp A.C., Choti M.A., Mansour J.C., Porembka M.R., Wang S.C. Association of Adjuvant Therapy with Improved Survival in Ampullary Cancer: A National Cohort Study. *J Gastrointest Surg.* 2018 Apr; 22(4): 695702. doi: 10.1007/s11605-017-3624-6.
56. Primrose J.N., Fox R.P., Palmer D.H., Malik H.Z., Prasad R., Mirza D., Anthony A., Corrie P., Falk S., Finch-Jones M., Wasan H., Ross P., Wall L., Wadsley J., Evans J.T.R., Stocken D., Praseedom R., Ma Y.T., Davidson B., Neoptolemos J.P., Iveson T., Raftery J., Zhu S., Cunningham D., Garden O.J., Stubbs C., Valle J.W., Bridgewater J.; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 May; 20(5): 663673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
57. Yeung R.S., Weese J.L., Hoffman J.P., Solin L.J., Paul A.R., Engstrom P.F., Litwin S., Kowalyshyn M.J., Eisenberg B.L. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer.* 1993 Oct 1; 72(7): 212433. doi: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2124::aid-cncr2820720711>3.0.co;2-c.
58. Hoffman J.P., Cooper H.S., Young N.A., Pendurthi T.K. Preoperative chemotherapy of chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998; 5(3): 2514. doi: 10.1007/s005340050042.
59. Cloyd J.M., Wang H., Overman M., Zhao J., Denbo J., Prakash L., Kim M.P., Shroff R., Javle M., Varadhachary G.R., Fogelman D., Wolff R.A., Koay E.J., Das P., Maitra A., Aloia T.A., Vauthey J.N., Fleming J.B., Lee J.E., Katz M.H.G. Influence of Preoperative Therapy on Short- and Long-Term Outcomes of Patients with Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jul; 24(7): 20312039. doi: 10.1245/s10434-017-5777-7.
60. Yamashita S., Overman M.J., Wang H., Zhao J., Okuno M., Goumard C., Tzeng C.W., Kim M., Fleming J.B., Vauthey J.N., Katz M.H., Lee J.E., Conrad C. Pathologic Response to Preoperative Therapy as a Novel Prognosticator for Ampullary and Duodenal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec; 24(13): 39543963. doi: 10.1245/s10434-017-6098-6.

Поступила/Received 08.02.2020
 Принята в печать/Accepted 19.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Дарья Владимировна, старший ординатор отделения реконструктивно-пластической хирургии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Расулов Родион Исмагилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 3520-6049. Author ID (РИНЦ): 419107. E-mail: gava2010@yandex.ru.

Зубринский Константин Германович, врач отделения медицинской статистики, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Сонголов Геннадий Игнатьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 4008-8488. AuthorID (РИНЦ): 627786.

ВКЛАД АВТОРОВ

Назарова Дарья Владимировна: дизайн исследования, составление черновика рукописи.

Расулов Родион Исмагилович: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи.

Зубринский Константин Германович: сбор и обработка данных, анализ научной работы.

Сонголов Геннадий Игнатьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Darya V. Nazarova, MD, Senior Resident of the Department of Reconstructive Surgery, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Rodion I. Rasulov, MD, Professor, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Irkutsk, Russia). E-mail: gava2010@yandex.ru.

Konstantin G. Zubrinsky, MD, Department of Medical Statistics, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Gennady I. Sogolov, MD, Associate Professor, Department of Surgery and Topographic Anatomy, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Darya V. Nazarova: study design, drafting of the manuscript.

Rodion I. Rasulov: study conception, drafting of the manuscript.

Konstantin G. Zubrinsky: data collection and analysis, study analysis.

Gennady I. Sogolov: critical review for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-149-154

УДК: 618.19-006.6-033.2:611-018.98]-073.4-8

Для цитирования: Сниткин В.М., Самоукина А.В., Шолохов В.Н., Синюкова Г.Т., Бердников С.Н., Махотина М.С., Валиев Р.К., Пулатова И.З. Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике метастатического поражения парастерального лимфатического коллектора у больной раком молочной железы (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-149-154

For citation: Snitkin V.M., Samoukina A.V., Sholokhov V.N., Sinyukova G.T., Berdnikov S.N., Makhotina M.S., Valiev R.K., Pulatova I.Z. Ultrasound examination in the comprehensive diagnostic imaging of parasternal lymph node metastases in a patient with breast cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-149-154

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО КОЛЛЕКТОРА У БОЛЬНОЙ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**В.М. Сниткин, А.В. Самоукина, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова,
С.Н. Бердников, М.С. Махотина, Р.К. Валиев, И.З. Пулатова**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, г. Москва, Россия

Россия, 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: snitkinvm@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Парастеральный лимфатический коллектор является важной областью регионарного лимфатического оттока у больных раком молочной железы. Оценка лимфатических узлов данной группы не доступна при физикальном обследовании. Кроме того, не разработан алгоритм лучевых методов диагностики поражения этого коллектора. При специфическом поражении лимфатических узлов этой группы стадия заболевания увеличивается до стадии IIIA и первым этапом лечения рекомендуется проведение химиотерапии. **Описание клинического случая.** Приводим собственное наблюдение прогрессирования рака молочной железы у пациентки 40 лет. Пациентка находится на динамическом контроле после комплексного лечения, проведенного в 2018 г. по поводу рака молочной железы, T2N0M0, IIA стадия, тройной негативный тип. При плановом исследовании в августе 2019 г. по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у пациентки выявлен солитарный метастаз в парастеральный лимфатический узел. Дополнительно проведено ультразвуковое исследование, при котором выявлен описанный при ПЭТ-КТ лимфатический узел, а также дополнительный измененный лимфатический узел парастеральной области, произведена тонкоигольная аспирационная биопсия обоих лимфатических узлов, по результатам которой подтверждено специфическое поражение парастеральных лимфатических узлов. **Заключение.** Ультразвуковая диагностика используется для оценки аксиллярного, подключичного и надключичного лимфатических коллекторов, однако в литературе мало данных об использовании данного метода в оценке лимфатических узлов парастеральной области. На клиническом примере показана возможность использования ультразвуковой диагностики в оценке состояния парастеральной группы лимфатических узлов, а также возможности проведения тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗ-навигацией.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, рак молочной железы, парастеральные лимфатические узлы, парастеральная область, пункционная биопсия, внутренние грудные лимфатические узлы.

ULTRASOUND EXAMINATION IN THE COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC IMAGING OF PARASTERNAL LYMPH NODE METASTASES IN A PATIENT WITH BREAST CANCER: A CASE REPORT

V.M. Snitkin, A.V. Samoukin, V.N. Sholokhov, G.T. Sinyukova, S.N. Berdnikov, M.S. Makhotina, R.K. Valiev, I.Z. Pulatova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
23, Kashirskoe highway, 115478 Moscow, Russia. E-mail: snitkinvm@yandex.ru

Abstract

Background. The parasternal lymphatic collector is an important pathway of the lymph drainage from the breast in breast cancer patients. Evaluation of parasternal lymph nodes is not available during physical examination. To date, no algorithm for diagnostic imaging of the parasternal lymphatic pathway has been developed. The presence of metastases in parasternal lymph nodes upstages the breast cancer patient to a minimum of clinical stage III disease. **Case description.** We present the case of breast cancer progression in a 40-year-old woman. The patient received treatment for triple-negative stage IIA breast cancer (T2N0M0) in 2018. In August, 2019, 18-FDG PET/CT images revealed a solitary metastasis in the parasternal lymph node. Ultrasound images also showed the same lymph node assessed by PET-CT and the additional parasternal lymph node metastasis. A fine-needle aspiration biopsy of both lymph nodes confirmed the specific involvement of the parasternal lymph nodes. **Conclusion.** Ultrasound scans are used to assess the axillary, subclavian and supraclavicular lymphatic collectors, but there is little evidence in the literature on the use of ultrasound in the assessment of parasternal lymph nodes. Our clinical case shows the feasibility of using ultrasound in assessing the status of the parasternal of lymph nodes, as well as the feasibility of performing fine-needle aspiration biopsy by ultrasound navigation.

Key words: ultrasound examination, breast cancer, parasternal lymph nodes, parasternal region, puncture biopsy, internal thoracic lymph nodes.

Введение

В настоящее время для оценки состояния парастерального лимфатического коллектора нет универсального инструмента, который возможно применять рутинно, в ежедневной клинической практике. Как правило, специфическое поражение внутренних грудных лимфатических узлов является случайной находкой во время проведения рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [1–4].

Однако названные методики выполняются далеко не всем пациенткам с диагнозом рак молочной железы (РМЖ), и удельный вес этих исследований крайне низок в общем пуле больных. С другой стороны, такие лучевые методы, как маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон, выполняются всем пациенткам с впервые выявленным РМЖ, а также больным, находящимся на динамическом контроле после ранее проведенного лечения. Однако маммография не позволяет провести оценку всех регионарных зон метастазирования, а ультразвуковая томография в большинстве лечебных учреждений используется для оценки аксиллярного, под-

надключичного лимфатических коллекторов и не используется для оценки парастеральной зоны. На клиническом примере показана возможность использования УЗИ в оценке состояния парастеральной группы лимфатических узлов.

Клинический пример

Пациентка А., 40 лет, в мае 2018 г. самостоятельно обнаружила опухолевое образование в правой молочной железе. Обратилась к онкологу по месту жительства, где после ряда диагностических мероприятий поставлен диагноз: рак правой молочной железы T2N0M0, IIa стадия, тройной негативный тип. Иммуногистохимическое исследование: PЭ – 0, PП – 0, Her2neu – 0, Ki67 – 95 %. Пациентке проведено лечение в объеме 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме AC, после которой выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной подкожной мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией DIEP-лоскутом. Дополнительно пациентке проведен курс конформной лучевой терапии (IGRT, IMRT) на область грудной стенки справа, участка лоскута и правой аксиллярной области разовой дозой 1,8 Гр до суммарной дозы 45 Гр за 25 фракций в режиме 5 раз в нед. Лечение закончено в феврале 2019 г.

В плановом порядке в августе 2019 г. пациентке выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным которого во втором межреберье визуализируется изменённый парастеральный лимфатический узел, размером до 8×14 мм, с патологической гиперфиксацией радиофармпрепарата с $\text{SUV}_{\text{max}}=7,8$, по латеральному контуру лимфатического узла визуализируются внутренние грудные сосуды. При сравнении с DICOM-снимками КТ-исследования от июля 2019 г. отмечается появление описанного узла. Заключение: ПЭТ/КТ-картина метаболически активного изменённого парастерального лимфатического узла справа на уровне 2-го межреберья (mts), других очагов патологического накопления РФП не выявлено (рис. 1, 2).

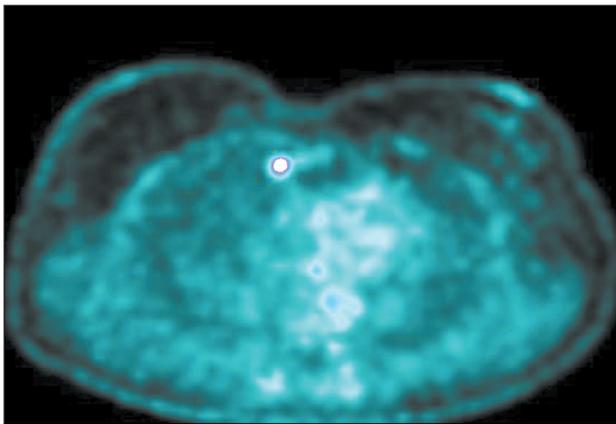


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ. На уровне второго межреберья визуализируется парастеральный лимфатический узел размером до 8×14 мм, с патологической гиперфиксацией РФП с $\text{SUV}_{\text{max}}=7,8$

Fig. 1. Positron emission tomography with ^{18}F -FDG. In the second intercostal space, the parasternal lymph node is visualized up to 8×14 mm in size, with pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical with $\text{SUV}_{\text{max}}=7.8$

Пациентка консультирована маммологом, рекомендовано проведение морфологической верификации. По данным ультразвукового исследования, выполненного в сентябре 2019 г. высокочастотным линейным датчиком частотой 4–9 МГц, на уровне второго межреберья визуализируется гипоехогенный изменённый лимфатический узел, размером $1,0 \times 1,3 \times 1,4$ см, с нечетким, неровным контуром, структура не сохранена, отмечается нарушение дифференцировки ворот и коркового слоя лимфатического узла, при эластографии отмечается жесткая консистенция (рис. 3). Рядом визуализируется аналогичный изменённый лимфатический узел, размерами $0,4 \times 0,6$ см. Под УЗ-навигацией выполнена тонкоигольная аспира-

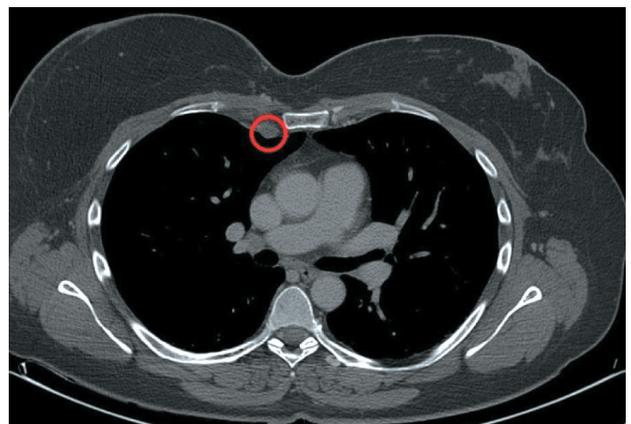


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография. На уровне второго межреберья визуализируется парастеральный лимфатический узел размером до 9×14 мм

Fig. 2. X-ray computed tomography. In the second intercostal space, a parasternal lymph node up to 9×14 mm in size is visualized

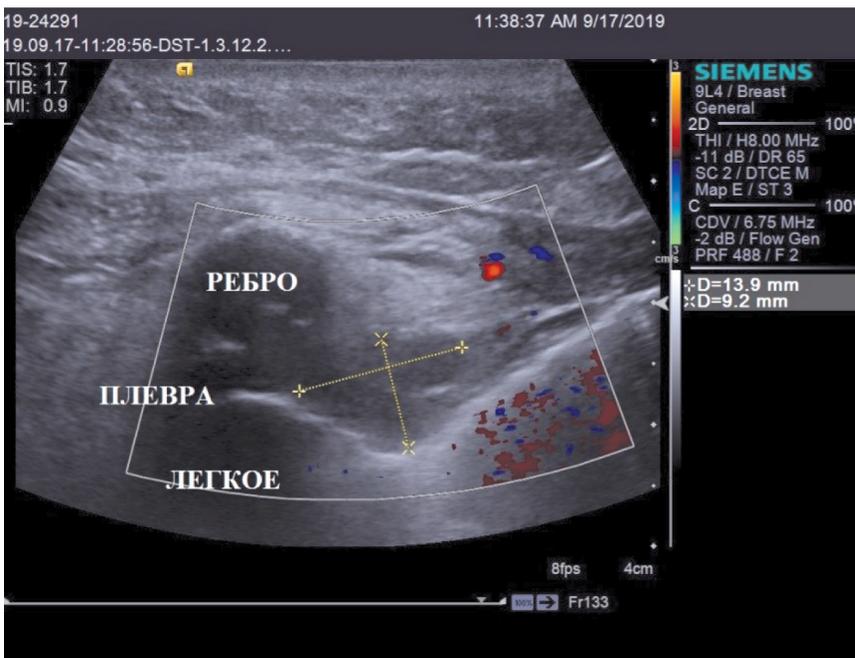


Рис. 3. Ультрасонография. На уровне второго межреберья визуализируется гипоехогенный изменённый лимфатический узел, размером $1,0 \times 1,3 \times 1,4$ см, с нечетким, неровным контуром, структура не сохранена, отмечается нарушение дифференцировки ворот и ободка лимфатического узла, при эластографии жесткой консистенции

Fig. 3. Sonographic image demonstrates hypoechoic altered lymph node at the second intercostal space, measuring $1.0 \times 1.3 \times 1.4$ cm, with a fuzzy, uneven contour, the structure is not preserved, there is a violation of the differentiation of the gate and rim of the l/node, with elastography of a rigid consistency

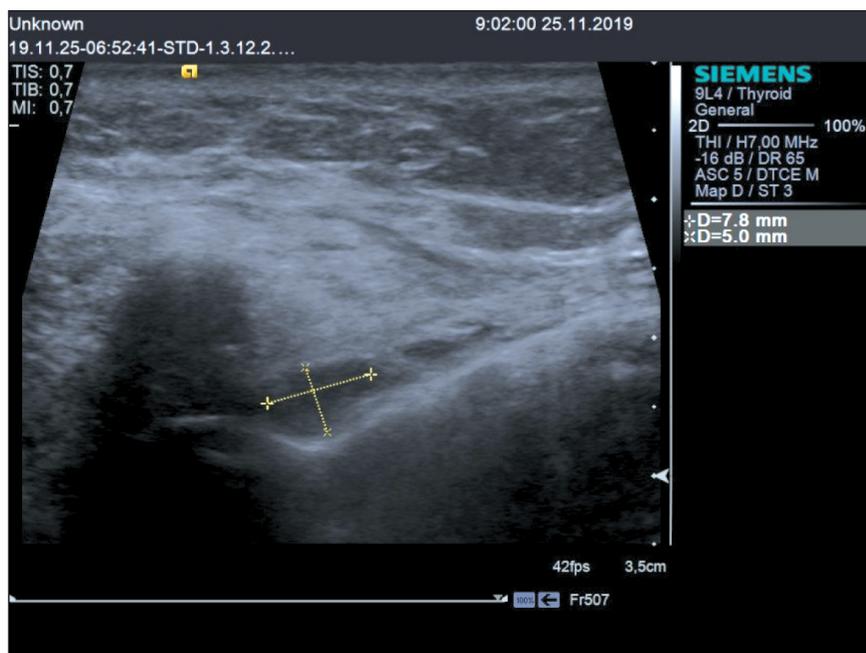


Рис. 4. Ультрасонография в динамике. Отмечается уменьшение размеров лимфатического узла, появление размытости контуров
Fig. 4. Ultrasound image shows decreased size of lymph node, blurred contours

ционная биопсия, по результатам которой в обоих случаях выявлено метастатическое специфическое поражение лимфатических узлов.

Пациентка обсуждена на консилиуме, рекомендовано проведение химиотерапевтического лечения по схеме гемцитабин 800 мг/м^2 + карбоплатин АUC5. После трёх курсов химиотерапии пациентке выполнено контрольное УЗИ, при котором отмечены признаки положительной динамики в виде уменьшения размеров ранее описанных лимфатических узлов, появление нечеткости контуров (рис. 4).

Обсуждение

Известно, что поражение парастерального лимфатического коллектора является прогностически неблагоприятным признаком, так как при его вовлечении стадия заболевания увеличивается до IIIA [5]. Стадия IIIA (за исключением T3 N1 M0) является первично неоперабельной (Inoperable Locally Advanced Breast Cancer) и согласно рекомендациям NCCN от 2018 г. на первом этапе лечения требует проведения лекарственной терапии [6]. Также обязательным этапом лечения при поражении данной группы лимфатических узлов является лучевая терапия с облучением парастеральной области, эффективность которой доказана в ходе клинических исследований EORTC

[7, 8]. В настоящий момент нет общепринятого стандарта лучевого исследования данной группы лимфатических узлов. Наш опыт показывает [9], что ультразвуковая диагностика может успешно применяться для этих целей, а в случае подозрения на специфическое поражение лимфатического узла необходимо в возможно в короткие сроки провести тонкоигольную аспирационную биопсию, которая является безопасным, малотравматичным, высокоинформативным методом диагностики в клинической онкологии. На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что оценка состояния парастерального лимфатического коллектора является важным диагностическим этапом как у пациентов с впервые установленным диагнозом РМЖ, так и у пациентов, находящихся на динамическом контроле, после ранее проведенного лечения. Ультразвуковая диагностика парастеральных лимфатических узлов, при необходимости дополненная тонкоигольной аспирационной биопсией, является важным инструментом в арсенале врачей-онкологов, а внедрение данного метода в повседневную практику поможет с высокой точностью устанавливать правильную стадию заболевания, выбирать грамотную лечебную тактику и в дальнейшем повысить сроки безрецидивной выживаемости этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. An Y.Y., Kim S.H., Kang B.J., Lee A.W. Comparisons of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Ultrasound Imaging for Detection of Internal Mammary Lymph Node Metastases in Patients With Breast Cancer and Pathologic Correlation by Ultrasound-Guided Biopsy Procedures. *J Ultrasound Med.* 2015 Aug; 34(8): 1385–94. doi: 10.7863/ultra.34.8.1385.
2. Eubank W.B., Mankoff D.A., Takasugi J., Vesselle H., Eary J.F., Shanley T.J., Gralow J.R., Charlop A., Ellis G.K., Lindsley K.L., Austin-Seymour M.M., Funkhouser C.P., Livingston R.B. 18fluorodeoxyglucose

positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Aug; 19(15): 3516–23. doi: 10.1200/JCO.2001.19.15.3516.

3. Segaeert I., Mottaghy F., Ceyskens S., De Wever W., Stroobants S., Van Ongeval C., Van Limbergen E., Wildiers H., Paridaens R., Vergote I., Christiaens M.R., Neven P. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIb and III breast cancer. *Breast J.* 2010; 16(6): 617–24. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00987.x.
4. Orsaria P., Chiaravalloti A., Caredda E., Marchese P.V., Titka B., Anemona L., Portarena I., Schillaci O., Petrella G., Palombi L., Buonomo O.C.

Evaluation of the Usefulness of FDG-PET/CT for Nodal Staging of Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2018 Dec; 38(12): 6639–52. doi: 10.21873/anticancer.13031.

5. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.

6. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R., Blair S.L., Burstein H.J., Cyr A., Elias A.D., Farrar W.B., Forero A., Giordano S.H., Goetz M.P., Goldstein L.J., Isakoff S.J., Lyons J., Marcom P.K., Mayer I.A., McCormick B., Moran M.S., O'Regan R.M., Patel S.A., Pierce L.J., Reed E.C., Salerno K.E., Schwartzberg L.S., Sitapati A., Smith K.L., Smith M.L., Soliman H., Somlo G., Telli M., Ward J.H., Sheard D.A., Kumar R. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Feb; 17(2): 118–26.

7. Whelan T.J., Olivetto L.A., Parulekar W.R., Ackerman I., Chua B.H., Nabid A., Vallis K.A., White J.R., Rousseau P., Fortin A., Pierce L.J., Manchul L., Chafe S., Nolan M.C., Craighead P., Bowen J., McCready D.R., Pritchard K.I., Gelmon K., Murray Y., Chapman J.A., Chen B.E., Levine M.N.; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373(4): 307–16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.

8. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C., Van Limbergen E., Budach V., Struikmans H., Collette L., Fourquet A., Maingon P., Valli M., De Winter K., Marnitz S., Barillot L., Scandolaro L., Vonk E., Rodenhuis C., Marsiglia H., Weidner N., van Tienhoven G., Glanzmann C., Kuten A., Arriagada R., Bartelink H., Van den Bogaert W.; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373(4): 317–27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369.

9. Сниткин В.М., Хакуринова Н.Д., Шолохов В.Н., Бердников С.Н., Махотина М.С., Валиев Р.К., Синюкова Г.Т., Гус А.И. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 148–52. [Snitkin V.M., Khakurinova N.D., Sholokhov V.N., Berdnikov S.N., Makhotina M.S., Valiev R.K., Sinyukova G.T., Gus A.I. Ultrasound diagnostics in assessing the condition of the parasternal lymph nodes in patients with breast cancer. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 9: 148–52. (in Russian)].

Поступила/Received 06.12.2019
Принята в печать/Accepted 13.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сниткин Вячеслав Михайлович, аспирант отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: snitkinvm@yandex.ru. SPIN-код: 7254-0318. AuthorID (РИНЦ): 935130. ORCID: 0000-0003-1520-8763.

Самоукина Алина Валерьевна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 13 НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия).

Шолохов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 483374. ORCID: 0000-0001-7744-5022.

Синюкова Галина Тимофеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9745-0442. AuthorID (РИНЦ): 384726.

Бердников Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2333-0079. AuthorID (РИНЦ): 884873.

Махотина Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 525142.

Валиев Рамиз Камрадинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиохирургии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2855-2867. AuthorID (РИНЦ): 1031139.

Пулатова Ирода Закирходжаевна, кандидат медицинских наук, стажер отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Сниткин Вячеслав Михайлович: сбор и обработка материала, написание текста.

Самоукина Алина Валерьевна: сбор и обработка материала.

Шолохов Владимир Николаевич: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Синюкова Галина Тимофеевна: редактирование.

Бердников Сергей Николаевич: статистическая обработка данных.

Махотина Мария Сергеевна: написание текста.

Валиев Рамиз Камрадинович: концепция и дизайн исследования.

Пулатова Ирода Закирходжаевна: написание текста.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vyacheslav M. Snitkin, MD, Postgraduate, Department of Ultrasound Diagnostics, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: snitkinvm@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1520-8763.

Alina V. Samoukina, MD, Postgraduate, Oncology Department of Surgical Treatment Methods № 13, Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Vladimir N. Sholokhov, MD, Professor, Leading Researcher of the Department of Ultrasound Diagnostics, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7744-5022.

Galina T. Sinyukova, MD, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Sergey N. Berdnikov, MD, PhD, Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Mariya S. Makhotina, MD, PhD, Department of Ultrasound Diagnostics, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Ramiz K. Valiev, PhD, Head of Oncology Department, Research Institute of Clinical Oncology. N.N. Trapeznikova Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Iroda Z. Pulatova, PhD, Department of ultrasound diagnostics of the research Institute of clinical and experimental radiology Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Vyacheslav M. Snitkin: data collection and interpretation, writing of the manuscript.

Alina V. Samoukina: data collection and interpretation.

Vladimir N. Sholokhov: study conception and design, editing of the manuscript.

Galina T. Sinyukova: editing of the manuscript.

Sergey N. Berdnikov: statistical data analysis.

Mariya S. Makhotina: writing of the manuscript.

Ramiz K. Valiev: study conception and design.

Iroda Z. Pulatova: writing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Червонцева А.М., Вернюк М.А., Гущина Е.Е., Черкашина И.В., Феденко А.А. Опыт лечения лимфомы Ходжкина рефрактерного течения. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-155-161

For citation: Chervontseva A.M., Verniuk M.A., Gushchina E.E., Cherkashina I.V., Fedenko A.A. Experience in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-155-161

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ

А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, Е.Е. Гущина, И.В. Черкашина, А.А. Феденко

МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: Alevtina_ch@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Использование современных программ индукционной химиотерапии при первичной лимфоме Ходжкина позволяет достичь высоких долгосрочных результатов даже у пациентов с исходно неблагоприятным прогнозом. При этом токсичность лечения достаточно высока. Несмотря на эффективность химиотерапии, частота рецидивов и резистентных форм варьирует от 20 до 30 %. Достижение длительных ремиссий заболевания у части этих пациентов даже с помощью интенсивных режимов химиотерапии, включая высокодозную химиотерапию, крайне затруднительно. **Описание клинического случая.** Представлен опыт лечения лимфомы Ходжкина у молодой пациентки с распространенной стадией заболевания. В дебюте заболевания определялись симптомы интоксикации и неблагоприятные факторы риска: массивное образование в средостении, повышенное СОЭ, инфильтрация мягких тканей, плевры, перикарда, множественное поражение обоих легких, поражение более 3 областей лимфатических коллекторов. С учетом всех данных прогноз заболевания был крайне неблагоприятным с низкой вероятностью достижения ремиссии и высоким риском раннего прогрессирования. Использование индукционной химиотерапии по интенсифицированной программе «ЕАСОРР-14» позволило достичь кратковременной частичной ремиссии. В связи с крайне тяжелой переносимостью лечения и в то же время с учетом достижения частичного эффекта лечение было продолжено по схеме «ABVD». При очередном промежуточном обследовании констатировано прогрессирование заболевания. В дальнейшем пациентке суммарно проведено множество курсов химиотерапии с использованием различных сочетаний химиопрепаратов с кратковременным положительным эффектом и последующим прогрессированием заболевания. Принимая во внимание резистентное к большинству базисных химиопрепаратов течение заболевания, в качестве альтернативного метода использована иммунотерапия ингибитором PD-1 ниволумабом, которая позволила стабилизировать заболевание. **Заключение.** Применение лекарственного препарата иммунологической направленности у пациентки с химиорезистентным течением лимфомы Ходжкина позволило остановить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни больной без значимых инфекционных осложнений и нежелательных явлений, связанных с применением препарата.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, резистентность, интенсивная химиотерапия, иммунотерапия.

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA

А.М. Chervontseva, М.А. Verniuk, Е.Е. Gushchina, I.V. Cherkashina,
А.А. Fedenko

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia
3, 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: alevtina_ch@mail.ru

Abstract

Background. The use of modern induction chemotherapy programs for primary Hodgkin's lymphoma allows achievement of high long-term outcomes even in patients with initially poor prognosis. However, the toxicity of treatment is quite high. Despite the effectiveness of chemotherapy, the frequency of relapses and resistant forms varies from 20 to 30 %. In extremely rare cases, the use of intensive chemotherapy regimens, including high-dose chemotherapy, leads to long-term remissions. **Description of the clinical case.** We present a case of advanced-stage Hodgkin's lymphoma in a young patient with symptoms of intoxication and adverse risk factors, such as: massive lesion in the mediastinum, increased ESR, infiltration of soft tissues, pleura, pericardium, multiple lesions of both lungs, damage to more than 3 areas of the lymphatic collectors. Given all these factors, the disease prognosis was extremely unfavorable, with a low probability of achieving remission and a high risk of early progression. The use of the intensive EACOPP-14 program allowed the achievement of short-term partial remission. Due to poor treatment tolerance, but taking into account the achievement of a partial response, further treatment was continued using the ABVD chemotherapy regimen. Follow-up examination revealed disease progression. Further courses of chemotherapy using various combinations of chemotherapy drugs resulted in a short-term positive effect with subsequent disease progression. Considering the fact that the disease was resistant to most basic chemotherapeutic agents, immunotherapy with nivolumab (PD-1 inhibitor) was administered. This alternative treatment method allowed the disease to be stabilized. **Conclusion.** The use of the immunological drug in a patient with chemoresistant Hodgkin's lymphoma made it possible to stop the progression of the disease and to improve the patient's quality of life, without significant infectious complications and adverse events.

Key words: Hodgkin's lymphoma, resistance, intensive chemotherapy, immunotherapy.

Введение

Эффективность современных программ лекарственного лечения позволяет определить лимфому Ходжкина как высококурабельное заболевание. Благодаря использованию интенсивных режимов индукционной терапии (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14) у 90–94 % больных из группы неблагоприятного прогноза возможно достижение полных ремиссий заболевания [1]. Переход на интенсифицированные программы химиотерапии «BEACOPP-14» или «BEACOPPesc» позволил существенно улучшить результаты у пациентов высокого риска с достижением 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП), равной 67,5 % [2–5]. Однако токсичность лечения достаточно высока [5, 6].

По нашему опыту в процессе выполнения всех запланированных 68 курсов (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14) гематологическая токсичность 2–3 ст. регистрировалась практически у всех больных, частота инфекционных осложнений в виде пневмоний, фебрильной нейтропении, мукозитов достигала 22, 39 и 74 % соответственно. Все пациенты нуждались в стационарном лечении и получали терапию Г-КСФ. Таким образом, интенсификация терапии I линии сопровождается большим количеством осложнений, что подталкивает к поиску более взвешенного тактического лечебного подхода.

Тем не менее у ряда больных с распространенными стадиями, несмотря на соблюдение всех временных интервалов и доз химиопрепаратов, частота рецидивов/резистентных форм после инициальной терапии достигает 20–30 % [7, 8]. С целью достижения повторных ремиссий или преодоления резистентности применяются различные режимы

II линии химиотерапии (IGEV, DHAP, BeGEV, ESHAP, miniBEAM и др.). Одним из главных благоприятных прогностических факторов долгосрочной выживаемости следует считать химиочувствительность заболевания. По данным A. Sureda et al., достижение полной/частичной ремиссии позволяет выполнить этим пациентам высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток крови с последующей 5-летней общей выживаемостью (ОВ) – 75 %, выживаемостью, свободной от неудач лечения (ВСНЛ), – 68 %. Напротив, у пациентов с недостаточным ответом на интенсификацию лечения ОВ составила лишь 19 %, а ВСНЛ – 11 % [9].

С внедрением в клиническую практику новых таргетных препаратов результаты лечения больных с рецидивами и первичным резистентным течением заболевания существенно улучшились. С 2016 г. в России зарегистрирован препарат брентуксимаб ведотин (конъюгат моноклонального антитела к CD30 и противоопухолевого препарата монометилауристината Е). Основными показаниями являются его применение у больных с рецидивирующим/резистентным течением лимфомы Ходжкина к интенсивным режимам химиотерапии, а также после высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических клеток с высоким риском прогрессирования и рецидива заболевания с целью консолидации достигнутого эффекта. Общий ответ был получен в 75 % случаев, полные ремиссии – в 34 %, частичные ремиссии – в 40 %. [10]. Пятилетняя ОВ и ВБП пациентов, у которых достигнута полная ремиссия заболевания, составили 64 % и 52 % соответственно [11]. Одним из перспективных на сегодняшний момент лечебным подходом в лечении этой когорты больных также рассматрива-

ется метод сочетанного использования брентуксимаб ведотина со схемами II линии химиотерапии, в качестве «мостика» перед проведением аутологичной/аллогенной трансплантации [12]. Кроме того, с учетом высокой эффективности и достаточно хорошей переносимости, брентуксимаб ведотин предлагается к применению у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) с распространенными стадиями в первой линии терапии в сочетании со схемой «AVD» (B-vedotin+AVD) [13, 14].

В последние годы благодаря успехам молекулярной биологии в понимании патогенеза лимфомы Ходжкина одним из новых перспективных иммунных препаратов в терапии ЛХ является ниволумаб – моноклональное антитело, ингибитор рецептора PD-1 (анти-PD-1). В результате взаимодействия данного антитела с PD-1 на Т-клетках происходит блок опосредованной PD-L1 (лиганд к PD-1, локализующийся на поверхности клеток Березовского–Рид–Штернберга)/PD-1 передачи сигналов иммунной контрольной точки, что приводит к реактивации Т-клеток, которые реализуют цитотоксическую функцию против опухоли. У больных с рецидивирующим и резистентным течением классической ЛХ после аутологичной трансплантации и терапии брентуксимаб ведотинном применении ниволумаба позволило достичь объективного ответа у 2/3 пациентов (полные ремиссии – 13 %, частичные ремиссии – 55 %) [15–17]. Следует отметить хорошую переносимость препарата и низкую частоту побочных явлений при длительном применении в случае эффективности лечения.

Результаты российского ретроспективного исследования ниволумаба у больных с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина с тяжелой предлеченностью согласуются с опубликованными зарубежными данными и демонстрируют высокую эффективность препарата в качестве монотерапии. Медиана наблюдения составила 25 мес, 2-летняя ОВ – 96 % (медиана ОВ не достигнута), БПВ – 40,6 % (медиана БПВ – 7,9 мес). Объективный ответ получен у 66 % больных. Ниволумаб был эффективен вне зависимости от интенсивности и структуры предшествующей терапии (в том числе без использования высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией ГСК и/или брентуксимаб ведотина) [18].

Клинический пример

Больная К., 23 лет, в январе 2013 г. отметила повышение температуры тела до 39 °С, малопродуктивный кашель. После проведения антибактериальной терапии вышеуказанные жалобы были купированы, однако появилась боль в грудной клетке. Через 2 мес вновь появился кашель, субфебрильная лихорадка, повышенная ночная потливость. При комплексном обследовании выявлена опухоль переднего средостения. В апреле пациентка об-

ратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где была выполнена парастернальная медиастиномия слева, биопсия опухоли передне-верхнего средостения. При гистологическом исследовании диагностирована классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, 2 подтип.

При комплексном обследовании установлена IVb стадия заболевания. По данным КТ выявлено поражение внутригрудных лимфоузлов в виде массивного опухолевого конгломерата («bulky-disease») с инфильтрацией перикарда, плевры, прилежащих отделов верхней доли легочной ткани слева, передней грудной стенки слева, многоочаговым поражением обоих легких, единичное образование в печени. В клиническом анализе крови определялось повышение СОЭ до 54 мм/ч, лейкоцитоз – 24×10^9 /л. Больная отнесена к группе больных с неблагоприятным прогнозом, с низкой вероятностью достижения ремиссии и высоким риском раннего прогрессирования. При оценке совместно международному прогностическому индексу выявлено 5 неблагоприятных факторов (гипоальбуминемия – 38 г/л, лимфопения – 7 %, лейкоцитоз, IV стадия, анемия – 103 г/л).

Принято решение о проведении интенсифицированного лечения по программе «ЕАСОРР-14» (с исключением блеомицина и увеличением дозы доксорубицина) в количестве 6 курсов. С 24.05.13 по 26.06.13 проведено 3 курса «ЕАСОРР-14». Несмотря на молодой возраст и сохранный соматический статус перед началом лечения, переносимость терапии была неудовлетворительная. Каждый послекурсовый период осложнялся развитием ряда инфекционных осложнений (фебрильная лихорадка, афтозный стоматит, бартолинит, трещина заднего прохода, катетер-ассоциированный сепсис, двусторонняя пневмония), гематологической токсичностью (III–IV степени). Проводилась массивная антибактериальная, противогрибковая терапия, введение стимуляторов гранулопоэза, заместительная гемокомпонентная терапия. После трех курсов противоопухолевой терапии отмечена регрессия В-симптомов и кашля, редукция опухолевой массы по данным промежуточного контрольного обследования составила более 50 %.

В связи с крайне тяжелой переносимостью лечения, обусловленной высокой токсичностью проводимой программы «ЕАСОРР-14», и в то же время с учетом достижения частичной ремиссии заболевания в дальнейшем лечение было продолжено по схеме «ABVD». Пациентке было проведено 3 курса «ABVD» с 25.07.13 по 12.11.13.

Однако при очередном контрольном обследовании при УЗИ и КТ была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в средостении до 43,3×28,5 мм (ранее 35,5×20,3 мм) с утолщением паракостальных мягких тканей до 5,6 мм и вовлечением верхнемедиастинальных отделов левого легкого. Пациентка

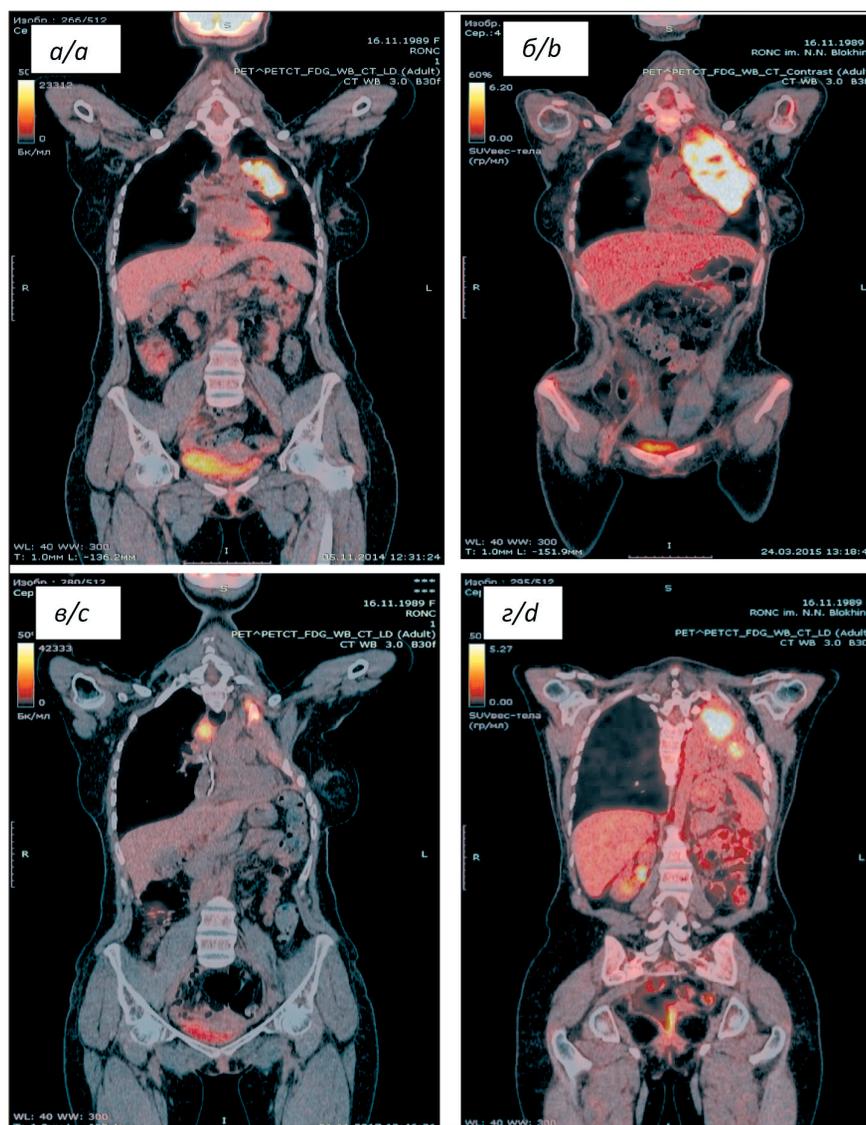


Рис. 1. ПЭТ/КТ на разных этапах лечения: а – кратковременное сокращение опухоли средостения в процессе проведения терапии «спасения» (salvage therapy); б – дальнейшее прогрессирование заболевания на фоне терапии брентуксимаб ведотином; в – регрессия опухоли на начальных этапах терапии ниволумабом; г – на длительной терапии с ниволумабом, явление «псевдопрогрессирования»

Fig. 1. PET/CT at different stages of treatment: a – short-term reduction of the mediastinal tumor during salvage therapy; b – further progression of the disease during treatment with brentuximab vedotin; c – tumor regression at the initial stages of nivolumab therapy; d – on long-term therapy with nivolumab, the phenomenon of «pseudo-progression»

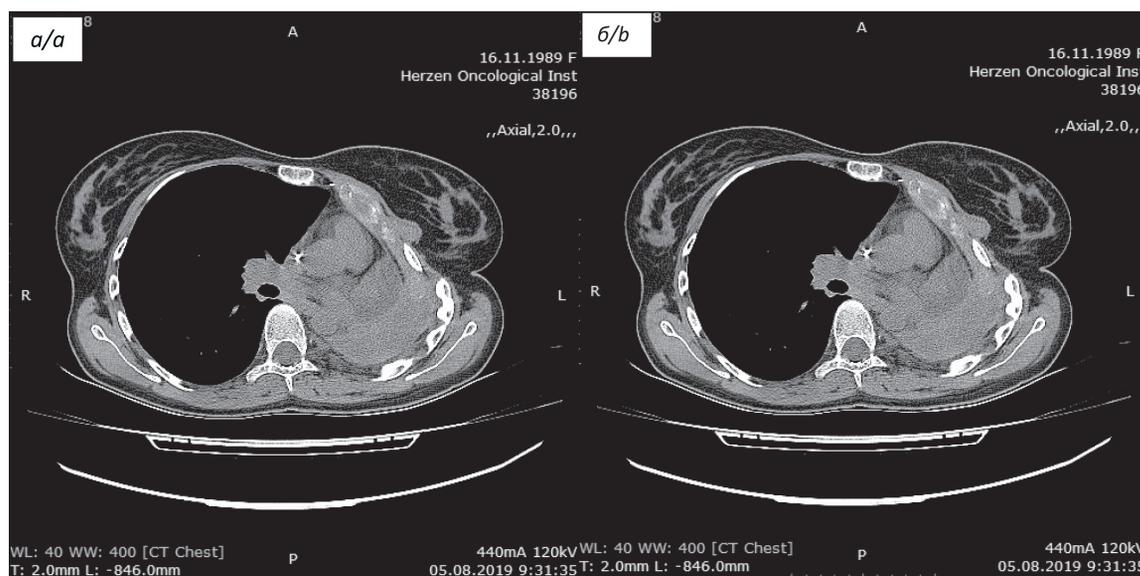


Рис. 2. КТ органов грудной клетки: а – перед началом терапии ниволумабом; б – через 2,5 года от начала лечения ниволумабом
Fig. 2. CT of the thorax: a – before nivolumab therapy; b – after 2,5 years from the beginning of treatment nivolumab

стала предъявлять жалобы на подъемы температуры тела, ночную потливость, покашливание.

Учитывая прогрессирование заболевания, молодой возраст пациентки, несмотря на тяжелую переносимость терапии первой линии («ЕАСОРР-14»), решено было предпринять попытку интенсификации лечения (терапия «спасения»): с целью преодоления резистентности лимфомы провести химиотерапию по программе «IGEV». В дальнейшем при достижении достаточного противоопухолевого эффекта заболевания больной планировалось выполнить высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ГСКК).

С 12.12.13 по 14.01.14 выполнено 2 курса химиотерапии по программе «IGEV». После их завершения вновь отмечено прогрессирование процесса в виде появления В-симптомов, увеличения размеров опухолевых очагов, в том числе образования в грудной полости, растущего в левое легкое и частично ателектазирующего левый главный бронх. В дальнейшем пациентке суммарно проведено 10 курсов терапии с использованием различных сочетаний химиопрепаратов с кратковременным положительным эффектом и последующим прогрессированием заболевания (рис. 1а). Принимая во внимание резистентное к большинству базисных химиопрепаратов течение заболевания, в программу лечения включен брентуксимаб ведотин. Однако после 4 введения препарата по данным ПЭТ/КТ вновь отмечена отрицательная динамика (рис. 1б). С паллиативной целью выполнена ДЛТ на область средостения, подключичную и подмышечную области слева (СОД 35 Гр). В 2016 г. в качестве альтернативного метода лечения решено было провести иммунотерапию ингибитором PD-1 ниволумабом.

По настоящее время пациентке выполнено 52 введения ниволумаба (2,5 года терапии) с контрольными обследованиями в процессе терапии (рис. 2). Через 2 года от момента начала терапии при ПЭТ/КТ выявлено несколько новых очагов в левом гемитораксе парастернально слева, при

уменьшении размеров и снижении метаболической активности внутригрудных лимфоузлов, снижение степени очагово-ретикулярных изменений в правом легком. При контрольной КТ через 3 мес выраженной динамики не отмечено, следовательно, изменения, выявленные при ПЭТ/КТ, расценены как псевдопрогрессирование (рис. 1в, г).

От проведения высокодозного лечения и трансплантации гемопоэтических клеток пациентка отказалась. Она ведет активный образ жизни, работает. Значимых инфекционных осложнений, нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не отмечено.

Заключение

Использование интенсифицированных программ химиотерапии у первичных больных ЛХ из группы неблагоприятного прогноза доказало свою высокую эффективность в борьбе с этой болезнью [19]. По представленным данным германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Lymphoma Study Group – GHSG), 5-летняя ОВ при терапии по программам BEACOPP-esc. и BEACOPP-14 составила 95,3 % и 94,5 %, 5-летняя ВСНЛ – 89,3 % и 85,4 % соответственно [20]. Приблизительно сходные данные получены и при анализе результатов нашего лечения в сочетании с лучевой терапией у 149 больных. Так, 5-летняя ОВ и БСВ в группе BEACOPP-esc. составили 100 % и 98 %, в группе BEACOPP-14 – 95 % и 84 %, в группе EACOPP-14 – 94 % и 90 % соответственно. Результаты лечения лимфомы Ходжкина первично рефрактерного течения и достижение повторной стойкой ремиссии в случае рецидива, в особенности раннего, с появлением новых иммунологических препаратов достаточно оптимистичны, позволяют улучшить выживаемость и качество жизни пациентов. Внедрение в практику таких препаратов, как ниволумаб, брентуксимаб ведотин, пембролизумаб, у больных с распространенными стадиями ЛХ и неблагоприятными факторами прогноза позволяет искать новые высокоэффективные подходы к терапии уже на этапах первичного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engert A., Diehl V., Franklin J., Lohri A., Dörken B., Ludwig W.D., Koch P., Hänel M., Pfreundschuh M., Wilhelm M., Trümper L., Aulitzky W.E., Bentz M., Rummel M., Sezer O., Müller-Hermelink H.K., Hasenclever D., Löffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20; 27(27): 4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.
- Hutchings M., Mikhael N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16(7): 1160–8. doi: 10.1093/annonc/mdi200.
- Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L., Specht L., Merli F., Hansen M., Patti C., Lofi A., Di Raimondo F., D'Amore F., Biggi A., Vitolo U., Stelitano C., Sancetta R., Trentin L., Luminari S., Iannitto E., Viviani S., Pierri L., Levis A. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint

Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25(24): 3746–52. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6525.

- Johnson P., Federico M., Kirkwood A., Fossà A., Berkahn L., Carella A., d'Amore F., Enblad G., Franceschetto A., Fulham M., Luminari S., O'Doherty M., Patrick P., Roberts T., Sidra G., Stevens L., Smith P., Trotman J., Viney Z., Radford J., Barrington S. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23; 374(25): 2419–29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.

- Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., Vitolo U., Pulsoni A., Liberati A.M., Specchia G., Valagussa P., Rossi A., Zaja F., Pogliani E.M., Pregno P., Gotti M., Gallamini A., Rota Scalabrini D., Bonadonna G., Gianni A.M.; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21; 365(3): 203–12. doi: 10.1056/NEJMoa1100340.

- Skoetz N., Will A., Monsefl, Brillant C., Engert A., von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP

versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 25; 5(5): CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3.

7. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet.* 2012 Sep 1; 380(9844): 836–47. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60035-X.

8. Dieffenbach C.S., Connors J.M., Friedberg J.W., Leonard J.P., Kahl B.S., Little R.F., Baizer L., Evens A.M., Hoppe R.T., Kelly K.M., Persky D.O., Younes A., Kostakaglu L., Bartlett N.L. Hodgkin Lymphoma: Current Status and Clinical Trial Recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec 31; 109(4): djw249. doi: 10.1093/jnci/djw249.

9. Sureda A., Constans M., Iriando A., Arranz R., Caballero M.D., Vidal M.J., Petit J., López A., Lahuerta J.J., Carreras E., García-Conde J., García-Laraña J., Cabrera R., Jarque I., Carrera D., García-Ruiz J.C., Pascual M.J., Rifón J., Moraleda J.M., Pérez-Equiza K., Albó C., Díaz-Mediavilla J., Torres A., Torres P., Besalduch J., Marín J., Mateos M.V., Fernández-Rañada J.M., Sierra J., Conde E.; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005 Apr; 16(4): 625–33. doi: 10.1093/annonc/mdl119.

10. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., Ramchandren R., Bartlett N.L., Cheson B.D., de Vos S., Forero-Torres A., Moskowitz C.H., Connors J.M., Engert A., Larsen E.K., Kennedy D.A., Sievers E.L., Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20; 30(18): 2183–9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.

11. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., Connors J.M., Engert A., Larsen E.K., Huebner D., Fong A., Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Sep; 128(12): 1562–6. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.

12. García-Sanz R., Sureda A., de la Cruz F., Canales M., Gonzalez A.P., Pinana J.L., Rodriguez A., Gutierrez A., Domingo-Domenech E., Sanchez-Gonzalez B., Rodriguez G., Lopez J., Moreno M., Rodriguez-Salazar M.J., Jimenez-Cabrera S., Caballero M.D., Martinez C. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol.* 2019 Apr 1; 30(4): 612–620. doi: 10.1093/annonc/mdz009.

13. Younes A., Connors J.M., Park S.I., Fanale M., O'Meara M.M., Hunder N.N., Huebner D., Ansell S.M. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013 Dec; 14(13): 1348–56. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70501-1.

14. Kumar A., Casulo C., Yahalom J., Schöder H., Barr P.M., Caron P., Chiu A., Constine L.S., Drullinsky P., Friedberg J.W., Gerecitano J.F., Hamilton A., Hamlin P.A., Horwitz S.M., Jacob A.G., Matasar M.J., McArthur G.N., McCall S.J., Moskowitz A.J., Noy A., Palomba M.L., Portlock C.S., Straus D.J., VanderEls N., Verwys S.L., Yang J., Younes A., Zelenetz A.D., Zhang Z., Moskowitz C.H. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Sep 15; 128(11): 1458–64. doi: 10.1182/blood-2016-03-703470.

15. Armand P., Engert A., Younes A., Fanale M., Santoro A., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Collins G.P., Ramchandren R., Cohen J.B., De Boer J.P., Kuruvilla J., Savage K.J., Trneny M., Shipp M.A., Kato K., Sumbul A., Farsaci B., Ansell S.M. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell

Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II Check Mate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428–39. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793.

16. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22; 372(4): 311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.

17. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., Armand P., Fanale M., Ratanatharathorn V., Kuruvilla J., Cohen J.B., Collins G., Savage K.J., Trneny M., Kato K., Farsaci B., Parker S.M., Rodig S., Roemer M.G., Ligon A.H., Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep; 17(9): 1283–94. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.

18. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Цветкова Л.А., Залылов Ю.Р., Борзенкова Е.С., Моисеев И.С., Байков В.В., Афанасьев Б.В. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология.* 2018; 13(4): 17–26. [Lepik K.V., Mikhailova N.V., Kondakova E.V., Tsvetkova L.A., Zalyalov Y.R., Borzenkova E.S., Moiseev I.S., Baykov V.V., Afanasyev B.A. Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University experience. *Oncohematology.* 2018; 13(4): 17–26. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26.

19. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С., Рябухина Ю.Е., Трофимова О.П., Волкова Н.В., Прямыкова Ю.И., Сотников В.М., Ларионова В.Б., Медведовская Е.Г., Парамонова Е.В., Манзюк Л.В., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Османов Е.А. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОП-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(4): 443–52. [Demina E.A., Leonteva A.A., Tumyan G.S., Ryabukhina Yu.E., Trofiova O.P., Volkova N.V., Pryamikova Yu.I., Sotnikov V.M., Larionova V.B., Medvedovskaya E.G., Paramonova E.V., Manzyuk L.V., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Osmanov E.A. First-Line Therapy for Patients with Advanced Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of Intensive EACOPP-14 Program (NN Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). *Clinical Oncohematology.* 2017; 10(4): 443–52. (in Russian)].

20. Engert A., Haverkamp H., Kobe C., Markova J., Renner C., Ho A., Zijlstra J., Král Z., Fuchs M., Hallek M., Kanz L., Döhner H., Dörken B., Engel N., Topp M., Klutmann S., Amthauer H., Bockisch A., Kluge R., Kratochwil C., Schober O., Greil R., Andreesen R., Kneba M., Pfreundschuh M., Stein H., Eich H.T., Müller R.P., Dietlein M., Borchmann P., Diehl V.; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 May; 379(9828): 1791–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.

Поступила/Received 08.01.2020
Принята в печать/Accepted 12.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Червонцева Алевтина Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). E-mail: Alevtina_ch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-6289. SPIN-код: 9237-7939. Author ID (Scopus): 6504128196.

Вернюк Мария Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Гущина Елизавета Евгеньевна, врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Черкашина Ирина Васильевна, врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Червонцева Алевтина Михайловна: разработка концепции научной работы, сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, предоставление материалов исследования.

Вернюк Мария Андреевна: анализ и интерпретация данных, предоставление материалов исследования, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гущина Елизавета Евгеньевна: предоставление материалов исследования.

Черкашина Ирина Васильевна: предоставление материалов исследования.

Феденко Александр Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alevtina M. Chervontseva, MD, PhD, Researcher, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: Alevtina_ch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-6289. Author ID (Scopus): 6504128196.

Maria A. Vernyuk, MD, PhD, Senior Researcher, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Elizaveta E. Gushchina, MD, Hematologist, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Irina V. Cherkashina, MD, Hematologist, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Alexandr A. Fedenko, MD, DSc, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alevtina M. Chervontseva: study design, data collection and analysis, statistical analysis.

Maria A. Vernyuk: data collection and analysis, study analysis, critical review for important intellectual content.

Elizaveta E. Gushchina: data collection.

Irina V. Cherkashina: data collection.

Alexandr A. Fedenko: study analysis, critical review for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Опыт применения комбинации левватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 162–168. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168

For citation: Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. Combination of lenvatinib and pembrolisumab in the treatment of advanced endometrial cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 162–168. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛЕНВАТИНИБА И ПЕМБРОЛИЗУМАБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У БОЛЬНОЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.Б. Виллерт¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: ChuruksaevaON@mail.ru¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия²

Россия, 634009, г. Томск, ул. Московский тракт, 2²

Аннотация

Введение. Рак эндометрия является наиболее частой опухолью женской репродуктивной системы. При метастатическом раке эндометрия 5-летняя общая выживаемость снижается до 18 %, а эффективность применяемых методов лечения остается низкой. Поэтому проблема поиска новых клинических подходов к такой категории больных остается актуальной. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение успешного применения левватиниба с пембролизумабом у пациентки 68 лет с распространенным раком эндометрия, вовлекающим аксиллярные, поясничные лимфоузлы и прогрессирующим после III линии химиотерапии, с множественным поражением печени и легких и отсутствием дефицита в системе репарации ДНК. Лечение характеризуется контролируемой минимальной токсичностью и удовлетворительным качеством жизни. Наблюдается стабилизация процесса в течение 5 мес. **Заключение.** До настоящего времени прогноз больных с метастатическим раком эндометрия, несмотря на проводимые стандартные методы лечения (химиотерапия и гормонотерапия), оставался неутешительным. Открытие новых молекулярных маркеров (MSI, PD-L1) позволило разработать клинический подход с использованием комбинации пембролизумаба и левватиниба для больных с отсутствием дефицита в системе репарации, для которых не существует эффективной стандартной химиотерапии. Представленный случай вселяет надежду на возможность лечения данной категории больных.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, MSI, нарушение в системе репарации, MMR, химиотерапия, левватиниб, пембролизумаб.

COMBINATION OF LENVATINIB AND PEMBROLISUMAB IN THE TREATMENT OF ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER: A CASE REPORT

O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, A.B. Villert¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia¹

5, Koopertivny per., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: ChuruksaevaON@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moskovsky trakt, 634009, Tomsk, Russia²

Abstract

Background. Endometrial cancer is the most common malignancy of the female reproductive system. Patients with metastatic endometrial cancer have the overall 5-year survival rate of less than 20 %. The efficacy of treatment of advanced endometrial cancer remains low; therefore, the search for novel approaches for treating endometrial cancer is of great importance. **Case description.** We report a case of a 68-year-old female who presented with advanced endometrial cancer with metastatic lesions found in the axillary and lumbar lymph nodes, liver and lungs. The disease progressed after third-line chemotherapy, with no deficiency in the DNA repair system. The patient was successfully treated with lenvatinib and pembrolizumab. The treatment was characterized by controlled minimal toxicity and a satisfactory quality of life. At 5 months, the patient is alive with stable disease. **Conclusion.** Despite the progress in treating endometrial cancer including chemotherapy and hormone therapy, the prognosis of patients with metastatic endometrial cancer is poor. The discovery of new molecular markers (MSI, PD-L1) made it possible to develop a clinical approach using a combination of pembrolizumab and lenvatinib for patients with no deficiency in the repair system, for whom, the standard chemotherapy is ineffective. The presented case gives hope for the treatment of this category of patients.

Key words: endometrial cancer, microsatellite instability, MSI, disruption in the repair system, MMR, chemotherapy, lenvatinib, pembrolizumab.

Введение

Рак тела матки занимает одну из лидирующих позиций по распространенности злокачественных новообразований как в мире, так и в России [1]. Ежегодно в мире диагностируется 382 000 случаев рака эндометрия, около 90 000 пациенток погибают [2–4]. По данным статистики, в 2019 г. было диагностировано 62 000 новых случаев рака эндометрия (РЭ) в мире и, что особо настораживает, прогнозируется рост как заболеваемости, так и смертности со скоростью 1–2 % в год [5]. Пятилетняя выживаемость больных при I стадии достаточно высока и достигает 96 %, в то время как при метастатическом РЭ снижается до 18 %.

В настоящее время молекулярная характеристика рака эндометрия имеет 4 молекулярных фенотипа: POLE ультрамутации, гипермутация микросателлитной нестабильности (MSI), низкая копияность генов и высокая копияность генов [6]. Большинство рецидивов рака эндометрия имеют либо низкую копияность генов, либо высокую копияность с высокой микросателлитной стабильностью (MSS) опухоли, которые часто являются резистентными для лечения. Наличие MSI указывает на дефекты в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (deficient mismatch repair, dMMR). Система MMR является одной из составляющих сложного механизма поддержания стабильности генома клетки. Основная функция данной системы – устранение ошибок репликации ДНК, возникающих при делении клеток, когда во время построения новой нити происходит ошибочная вставка некомплементарного нуклеотида, в результате чего возникает несоответствие. Дефицит белков MMR приводит к тому, что в опухоли накапливается большое число ошибок в микросателлитах, что приводит к формированию MSI фенотипа [6, 7]. Микросателлитная нестабильность обнаруживается при раке эндометрия в 28 % случаев [8]. Опухоли с MSI характеризуются более благоприятным прогнозом при начальных

стадиях [9]. Первичные опухоли могут отличаться от метастатических и рецидивных опухолей по MSI-h/dMMR-статусу [10]. Микросателлитная нестабильность в сочетании с высокой мутационной нагрузкой предсказывает высокую эффективность ингибиторов контрольных точек. В предклинических моделях был показан синергизм препаратов пембролизумаба и леватиниба, обусловленный способностью последнего уменьшать популяцию иммуносупрессивных опухоль-ассоциированных макрофагов, что позволяет Т-клеточной популяции реализовать противоопухолевый иммунный ответ, индуцируемый пембролизумабом [11, 12]. Проведенное исследование II фазы (Keynote-146) показало эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба при лечении распространенного рака эндометрия, прогрессирующего на предшествующей терапии, независимо от статуса MSI и PD-L1 [11]. В связи с этим комбинация леватиниба и пембролизумаба была одобрена в ускоренном порядке при распространенном раке эндометрия без наличия MSI-H или dMMR.

Клинический случай

Пациентка С., 68 лет, наблюдается в гинекологическом отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ с мая 2017 г. В ноябре 2016 г. появились кровянистые выделения на фоне менопаузы 7 лет. По месту жительства 01.12.16 выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. При гистологическом исследовании опухолевых клеток не было обнаружено. В связи с продолжающимися жалобами на кровянистые выделения направлена в отделение гинекологии клиник Сибирского государственного медицинского университета, где 27.03.17 проведена гистероскопия, биопсия эндометрия. При морфологическом исследовании выявлены артифициальные изменения, лейкоциты, однако при цитологическом исследовании описаны комплексы клеток аденокарциномы. Взят аспират

Факторы риска у больных эндометриальным раком
Risk factors in endometrial cancer patients

Инвазия миометрия/ Myometrial invasion	Степень дифференцировки/ Tumor grade	Риск лимфогенных метастазов/ Risk of lymphogenous metastases	Тазовая и поясничная лимфодиссекция/ Pelvic and lumbar lymph node dissection
≤ 1/2	Высокая и умеренная/ High-grade and intermediate- grade	Низкий/Low	Нет/no
≤ 1/2	Низкая/Low-grade	Промежуточный/Intermediate	Возможна для уточнения стадии/ For staging
> 1/2	Высокая и умеренная/ High-grade and intermediate-grade	Промежуточный/Intermediate	Возможна для уточнения стадии/ For staging
> 1/2	Низкая/ Low-grade	Высокий/High	Да/yes

из полости матки. При гистологическом исследовании (17.05.17): эндометриоидная аденокарцинома умеренной и низкой степени дифференцировки с немногочисленными сосочковыми структурами.

При УЗИ органов малого таза и брюшной полости выявлено объемное образование тела матки, возможно, с вовлечением окружающей клетчатки. По данным МРТ органов малого таза (10.05.17) описывается объемное образование тела матки (37×45×52 мм), инфильтрирующее мышечный слой в области правого трубного угла, без четких контуров. Измененных лимфатических узлов не выявлено.

При поступлении в стационар состояние по шкале Карновского ECOG=0. При бимануальном исследовании влагалище узкое, слизистая розовая. Шейка матки цилиндрической формы, чистая, наружный зев закрыт, щелевидный, своды эластичные. Матка средних размеров, подвижная, безболезненная. Придатки не увеличены. Выделения – бели. При цитологическом исследовании шейки матки (16.05.17): клетки плоского эпителия. В анамнезе – 1 беременность, завершившаяся срочными родами. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 3; хроническая сердечная недостаточность I, ФК II; хронический холецистит; хронический пиелонефрит.

Учитывая верифицированный диагноз, результаты исследования, пациентке было предложено оперативное лечение. Согласно данным консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2015 г.), показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака I клинической стадии определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 1). Пациентка была отнесена к группе промежуточного риска, ей была запланирована тазовая лимфодиссекция для уточнения стадии заболевания, поскольку состояние регионарных лимфоузлов является важным прогностическим

фактором, а также для решения вопроса о необходимости послеоперационной лучевой или химиотерапии [13–15].

01.06.17 выполнена лапароскопия, экстирпация матки с придатками, с двусторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией, детекцией сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Накануне операции в шейку матки в 2 стандартные точки в дозе 40 MBq (0,4 мл) в каждой инъекции вводился меченный технецием-99m коллоид (^{99m}Tc-Al₂O₃), способный проникать сквозь стенку лимфатических капилляров и накапливаться в лимфатических узлах. Сцинтиграфическое исследование области таза выполнялось на гамма-камере (E.SAM 180, Siemens) через 18 ч после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E. Soft фирмы Siemens (Германия), результатом которой было трехмерное изображение брюшной полости, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Для анатомической оценки местоположения СЛУ, выявленных при ОФЭКТ, использовалась мультимодальная методика, заключающаяся в программном совмещении результатов ОФЭКТ и МРТ. При ОФЭКТ на дооперационном этапе выявлено билатеральное расположение сторожевых лимфоузлов (рис. 1). При совмещении с КТ-исследованием они локализовались в области внутренних подвздошных артерий.

При операционной ревизии брюшной полости диссеминатов не обнаружено, имеется незначительный выпот в малом тазу. Матка средних размеров, серозная оболочка не изменена, справа по задней стенке в перешеечной области – миоматозный узел до 1,5 см. Яичники атрофичны. Маточная труба справа с наличием сактосальпинкса и расширением в области перешейка, слева – не изменена. Интраоперационная детекция

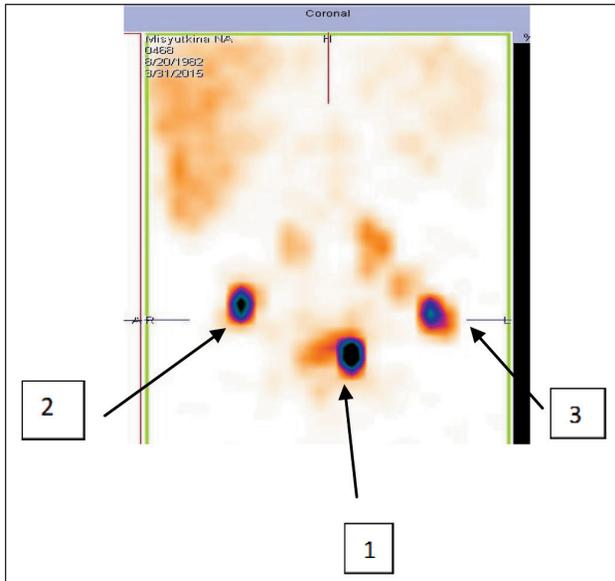


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная томография лимфатических узлов.

Примечание: 1 – шейка матки, очаг накопления; 2, 3 – сторожевые лимфоузлы

Fig. 1 Single-photon emission tomography of lymph nodes. Notes: 1 – cervix, focus of accumulation; 2, 3 – sentinel lymph nodes detected during SPECT

СЛУ выполнялась оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства с помощью гамма-зонда RadPointer-гамма (Швейцария) путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах [16]. Используемый РФП за счет своей структуры не перераспределяется по лимфатическому коллектору, а фиксируется только в СЛУ (рис. 2). Сторожевые лимфатические узлы маркировались и направлялись на экспресс-цитологическое исследование, где проводилось ультрастадирование, заключающееся в увеличении количества серийных срезов. После удаления узлов выполняли повторное сканирование областей, которые потенциально могли содержать СЛУ – для исключения других точек интенсивного накопления РФП. По результатам срочного цитологического исследования удаленных СЛУ метастатического поражения не

выявлено. Далее выполнена тазовая лимфодиссекция в стандартном объеме, включающем удаление групп наружных и внутренних подвздошных и группы общих подвздошных лимфатических узлов. После лимфодиссекции осуществлена экстрафасциальная экстирпация матки с придатками. Весь удаленный материал, в том числе СЛУ, подвергли плановой гистологической обработке.

Макропрепарат: на разрезе задняя стенка матки истончена, практически отсутствует мышечный слой, всю полость занимает узловое образование, исходящее из передней стенки с распространением на маточные углы, в центре образования – крошащаяся опухолевая ткань. Лимфоузлы – до 1,0 см, с обеих сторон, типичного строения. Гистологическое исследование (7.06.17): эндометриоидная аденокарцинома с участками умеренной и низкой дифференцировки, с инвазией до 2/3 толщи миометрия. По линии резекции опухоли нет. В лимфоузлах – очаговый фиброз. Послеоперационный диагноз – рак эндометрия T1bN0M0.

Послеоперационный период протекал гладко. Учитывая стадию заболевания, размер опухоли, возраст больной, после консультации радиолога решено провести курс лучевой терапии в соответствии с рекомендациями NCCN Guidelines (Endometrial Carcinoma Version 1.2018). С 22.06.17 по 28.07.17 курс лучевой терапии в стандартном режиме – дистанционный компонент на аппарате ЛУ-6МЭВ с КТ-разметкой, дозиметрическое планирование по системе «Xi0» в СОД 46,0 Гр, дозиметрическое планирование по системе «HD Plus». При последующем наблюдении проводилось контрольное обследование каждые 3 мес.

При контрольном УЗИ органов малого таза и брюшной полости в мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания: метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов (ЛУ) слева в виде гипохогенных солидных образований, размерами от 11 мм до 40×26 мм. В брюшной полости – свободная жидкость в небольшом количестве, преимущественно межкишечно и подпеченочно.

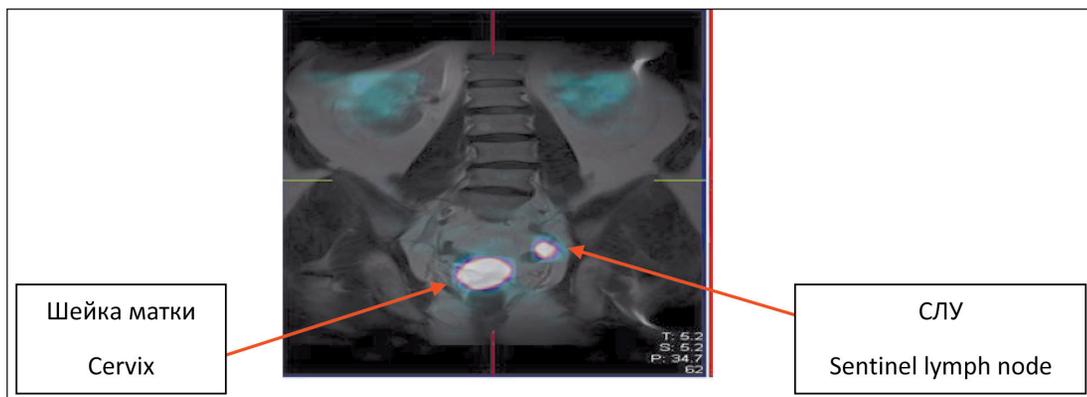


Рис. 2. Диагностика сторожевых лимфоузлов
Fig. 2. Detection of sentinel lymph nodes

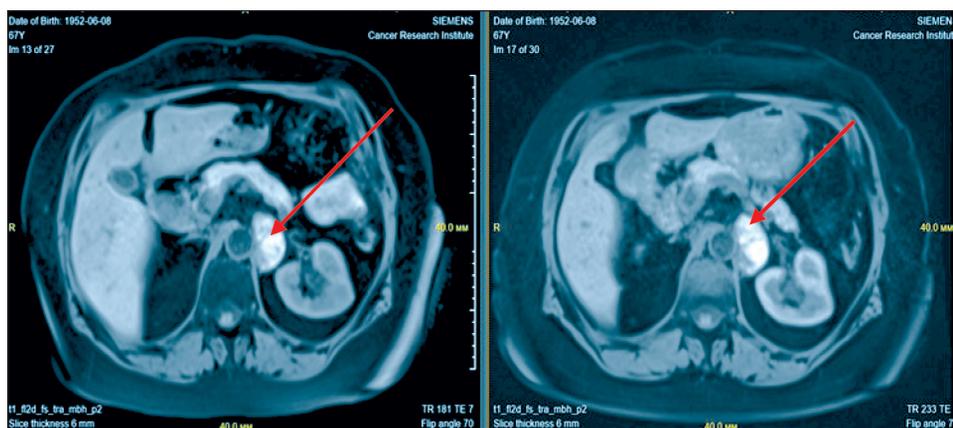


Рис. 3. КТ метастатических парааортальных лимфоузлов
Fig. 3. CT image of metastatic paraaortic lymph nodes

Больная отмечала появление болевых ощущений, вздутия в верхней половине живота, потерю веса за последние 2 мес. Безрецидивная выживаемость составила 24 мес.

С мая по июль 2019 г. проведено 3 курса химиотерапии (ХТ) по схеме паклитаксел + цисплатин в дозах 310/120 мг соответственно. Лечение осложнялось повышением уровня креатинина на 30–40 % от верхней границы нормы. Проводилась коррекция леспепфаном, курантилом, спазмолитиками. После 3 курсов ХТ по данным инструментальных методов выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания: метастатическое поражение легких, аксиллярных ЛУ справа, ЛУ ворот печени. Парааортальные ЛУ – без динамики. При этом среди поясничных лимфоузлов диагностировано 5 таргетных очагов (максимальный – 46×22 мм) и 8 нетаргетных очагов (рис. 3). В легких диагностирован один таргетный очаг, размером 13×16 мм и более 10 нетаргетных очагов. Также выявлен 1 таргетный очаг в аксиллярных лимфоузлах справа. Таким образом, сумма таргетных очагов составила 126 мм.

Учитывая прогрессирование заболевания, назначена химиотерапия доксорубицином в дозе 60 мг/м², проведено 3 курса с 30.08.19 по 13.11.19. После чего вновь диагностировано прогрессирование заболевания. По данным МРТ в левых отделах таза на 40 мм выше культи влагалища и в 13 мм от наружных подвздошных сосудов появилось солидное образование, размерами 15×16×15 мм. Сумма опухолевых таргетных очагов – 157 мм. Отмечено увеличение суммы очагов более чем на 20 %.

С декабря 2019 г. пациентка переведена на схему авастин + оксалиплатин в дозах – 7,5 мг/кг и 130 мг/м² соответственно. Проведено 8 курсов III линии полихимиотерапии, 2 курса – в монорежиме оксалиплатином в связи с появлением гипертонических кризов. В июле 2020 г. диагностирована отрицательная динамика: метастаз в левой доле печени (19×14 мм), распад максимального метастатического парааортального лимфоузла,

увеличение метастатического очага в брюшной полости. Для решения вопроса о дальнейшем лечении проведена оценка статуса системы MMR. Выявлено отсутствие дефицита белков MMR – pMMR (proficient), на основании чего назначена комбинация пембролизумаба и ленватиниба. С сентября 2020 г. и до настоящего времени получила 5 курсов пембролизумаба в дозе 200 мг, 1 раз в 3 нед и ленватиниба – 20 мг/сут.

По данным литературы, наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получающих ленватиниб и пембролизумаб, являются слабость (65 %), мышечно-скелетная боль (65 %), артериальная гипертензия (65 %), диарея (64 %), снижение аппетита (52 %), гипотиреоз (51 %). У нашей пациентки из перечисленных нежелательных явлений отмечалось повышение артериального давления до 180–200 мм рт. ст., что требовало назначения дополнительной коррекции проводимой гипотензивной терапии. Самоконтроль вне стационара пациенткой проводится регулярно, целевые уровни артериального давления составляли 140/80 мм рт. ст. Согласно алгоритмам антигипертензивной терапии у пациентов, получающих ленватиниб, в качестве препаратов выбора используется комбинация ингибиторов АПФ, б-блокаторов, антагонистов кальция и тиазидных диуретиков [17]. Во время лечения, помимо стандартных лабораторных показателей, проводится мониторинг ЭКГ, показателей электролитов, функции щитовидной железы. Для терапии ленватинибом характерно повышение креатинина в 80 % случаев. Однако в представленном случае гиперкреатининемия появилась после химиотерапии I линии препаратами платины. В настоящее время уровень креатинина не увеличивается, оставаясь стабильным в пределах 115–128 мкмоль/л. По данным дополнительных методов исследования наблюдается стабилизация процесса в течение 5 мес. Несмотря на обширную генерализацию процесса, иммунотерапию пациентка переносит удовлетворительно с минимальным количеством

нежелательных явлений. Поскольку альтернатива проводимому лечению отсутствует, мы возлагаем надежды на данную комбинацию препаратов, рассчитывая увеличить продолжительность жизни больной при удовлетворительном качестве.

Заключение

По немногочисленным данным литературы, совместное использование пембролизумаба и леватиниба у больных с метастатическим РЭ, лекарственное лечение у которых ограничено, позволяет достигнуть объективного ответа при контролируемых нежелательных явлениях и увеличении срока жизни. Программа клинических исследований III фазы комбинации леватиниб + пембролизумаб при раке эндометрия продолжается. В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-775 по оценке эффективности терапии данными препаратами в сравнении со стандартной химиотерапией при лечении рецидивов рака тела матки после первой линии системной терапии препаратами платины. Исследование МК-7902-001

(LEAP-001) посвящено сравнительной оценке эффективности лечения комбинацией леватиниб + пембролизумаб с первой линией химиотерапии препаратами паклитаксел + карбоплатин при персистирующем, рецидивирующем или метастатическом раке эндометрия. В настоящее время проводится набор кандидатов. Для назначения комбинации леватиниб + пембролизумаб необходимо наличие таких факторов, как проведенный курс системной химиотерапии, отсутствие необходимости в лучевой терапии или хирургическом лечении, а также отсутствие MSI-H/dMMR. Такие факторы, как стадия заболевания, гистологический тип, степень злокачественности и число рецидивов, значения не имеют. Следует отметить, что доля больных РЭ со стабильным статусом MMR остается достаточно высокой, и для них комбинированная терапия леватиниба с пембролизумабом является перспективным методом лечения, что отражает представленный клинический случай, а также подтверждает необходимость исследования системы MMR при эндометриодном раке.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waki K., Yokomizo K., Kawano K., Tsuda N., Komatsu N., Yamada A. Integrity of plasma cell-free DNA as a prognostic factor for vaccine therapy in patients with endometrial cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021 Feb; 14(2): 29. doi: 10.3892/mco.2020.2191.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. de Haydu C., Black J.D., Schwab C.L., English D.P., Santin A.D. An update on the current pharmacotherapy for endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(4): 489–99. doi: 10.1517/14656566.2016.1127351.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan; 69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A.G., Pashtan I., Shen R., Benz C.C., Yau C., Laird P.W., Ding L., Zhang W., Mills G.B., Kucherlapati R., Mardis E.R., Levine D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
7. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019; 9(4): 59–69. [Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant Tumours*. 2019; 9(4): 59–69. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
8. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016 Nov; 22(11): 1342–1350. doi: 10.1038/nm.4191.
9. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2073–87. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
10. Ta R.M., Hecht J.L., Lin D.I. Discordant loss of mismatch repair proteins in advanced endometrial endometrioid carcinoma compared to paired primary uterine tumors. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec; 151(3): 401–406. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.012.
11. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L., Romeo M., Bratos R., Brose M.S., DiSimone C., Messing M., Stepan D.E., Dutcus C.E., Wu J., Schmidt E.V., Orłowski R., Sachdev P., Shumaker R., Casado Herraez A. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Sep; 38(26): 2981–92. doi: 10.1200/JCO.19.02627.
12. Тюляндин С.А. Новая эффективная комбинация для лечения рака эндометрия [Интернет]. URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/04/20-1> (дата обращения: 01.02.2020). [Tjuljandin S.A. An effective new combination for the treatment of endometrial cancer [Internet]. URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/04/20-1> (cited: 02.01.2020)].
13. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J., Cantrell L., Schuler K., Hanna R.K., Method M., Ade M., Ivanova A., Boggess J.F. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 384–92. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
14. Holloway R.W., Gupta S., Stavitski N.M., Zhu X., Takimoto E.L., Gubbi A., Bigsby G.E., Brudie L.A., Kendrick J.E., Ahmad S. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*. 2016; 141(2): 206–10. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.018.
15. Wang L., Liu F. Meta-analysis of laparoscopic sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep; 298(3): 505–510. doi: 10.1007/s00404-018-4845-y.
16. Очиров М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Молчанов С.В., Чуруксаева О.Н., Кишкина А.Ю. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(5): 45–51. [Ochirov M.O., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Chernyshova A.L., Villert A.B., Molchanov S.V., Churuksaeva O.N., Kishkina A.Yu. The first experience of using laparoscopic gamma probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17(5): 45–51. (in Russian)].
17. Румянцев П.О., Романов И.С., Мудунов А.М., Шаварова Е.К., Слащук К.Ю., Волкова М.И., Исаев П.А., Шатохина Е.А. Бородавина Е.В. Персонализированная терапия леватинибом (Ленвима®). Методическое пособие для врачей. 14 с. [Rumjancev P.O., Romanov I.S., Mudunov A.M., Shavarova E.K., Slashuk K.Ju., Volkova M.I., Isaev P.A., Shatohina E.A., Borodavina E.V. Personalized therapy with lenvatinib (Lenvima®). Methodological guide for doctors. 14 p. (in Russian)].

Поступила/Received 03.02.2021

Принята в печать/Accepted 05.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4769-0636. ORCID: 0000-0003-3439-8830. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579. E-mail: ChuruksaevaON@mail.ru.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чуруксаева Ольга Николаевна: анализ научной работы, написание черновика рукописи.

Коломиец Лариса Александровна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Виллерт Алиса Борисовна: анализ научной работы, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecologic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3439-8830. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Alisa B. Villert, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: avillert@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

AUTHOR CONTRIBUTION

Larisa A. Kolomiets: research supervision, drafting of the manuscript.

Olga N. Churuksaeva: study conception and design, critical revision for important intellectual content.

Alisa B. Villert: research supervision, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.