

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

сайт: [www.siboncoj.ru](http://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](mailto:sjo@oncology.tomsk.ru),  
[AfanasievSG@oncology.tomsk.ru](mailto: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 28.04.2021 г.

Формат 60x84<sup>1/8</sup>.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 18,5; усл. печ. л. 17,2; уч.-изд. л. 20,4.

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, № 2 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](http://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](mailto:sjo@oncology.tomsk.ru),  
[AfanasievSG@oncology.tomsk.ru](mailto: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:** 28.04.2021  
**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, № 2 2021**

**Editor-in-Chief :**

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

**Associate Editors:**

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)  
N.V. Cherdynitseva, 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. Imyaninov, 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

## ЛЕКЦИЯ

<i>Ткачук В.А.</i> Регенерация тканей и онкогенез – сходство и различия .....	5
-------------------------------------------------------------------------------	---

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Уланова А.С., Кудрявцев А.В., Турабова А.Л., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю.</i> Иммунофенотипические и цитогенетические особенности острого лейкоза у детей Архангельской области: ретроспективное исследование .....	13
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Табакеев С.А., Фролова И.Г., Анисеня И.И., Васильев Н.В., Богоутдинова А.В., Ситников П.К.</i> Сравнительный анализ количественных данных компьютерной томографии и морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при лечении деносумабом .....	22
<i>Раджапова М.У., Гулидов И.А., Сеерюков Ф.Е., Мардынский Ю.С., Панасейкин Ю.А., Семенов А.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта с использованием гиперфракционирования дозы облучения .....	29
<i>Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Оганесян А.П., Проценко С.А., Берштейн Л.М.</i> Повреждение ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, выявленное методом «комет», как возможный показатель чувствительности меланомы к иммунотерапии ниволумабом .....	37

## ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Сиденко Е.А., Михалев Д.Е., Какурина Г.В., Черемисина О.В., Байдик О.Д., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В.</i> Активность циркулирующих протеасом при опухолевых и предопухолевых заболеваниях органов головы и шеи. (На англ. языке) .....	46
<i>Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Певзнер А.М., Родионов Е.О., Черемисина О.В., Миллер С.В., Тузииков С.А., Литвяков Н.В.</i> Изучение особенностей распространенности вируса папилломы человека и его физического статуса при немелкоклеточном раке легкого .....	53
<i>Ахмалтдинова Л.Л., Сирота В.Б., Жумалиева В.А., Кадырова И.А., Бабенко Д.Б., Тауешева З.Б., Тайжанова Д.Ж., Ибраева А.С., Авдиенко О.В.</i> Мультиплексное определение онкомаркеров на разных стадиях колоректального рака .....	61

## ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Морева В.Г., Алексеева Г.Н., Кикун П.Ф., Гурина Л.М., Сабирова К.М., Рассказова В.Н.</i> Модель организации ранней диагностики рака почки .....	68
<i>Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., Ложков А.А., Карабут Р.Ю., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М., Сабельникова Ж.Е.</i> Нейтронная лучевая терапия в лечении рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга .....	77
<i>Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Калабанова Е.А., Сторожакова А.Э., Кабанов С.Н., Снежко Т.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Корнилова И.С., Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В., Абрамова Н.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Льянова А.А., Новоселова К.А., Рядинская Л.А.</i> Опыт применения пертузумаба в противоопухолевой лекарственной терапии Her2-позитивного рака молочной железы .....	85
<i>Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В.</i> Анализ результатов эндоскопической имплантации стентов при злокачественных сдавлениях пищевода и пищеводных анастомозов .....	93

## ОБЗОРЫ

<i>Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А.</i> Роль загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе онкологических заболеваний .....	102
<i>Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б.</i> Взаимосвязь между значениями измеряемого коэффициента диффузии и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга: систематический обзор .....	110
<i>Босиева А.Р., Ермоценкова М.В., Зикирходжаев А.Д., Волченко Н.Н.</i> Систематический обзор и метаанализ результатов органосохраняющих операций после неoadъювантной терапии у больных раком молочной железы ....	118
<i>Солодкий В.А., Измайлов Т.Р., Полушкин П.В.</i> Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга .....	127

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Райн В.Ю., Персидский М.А., Ионин В.П., Хадиева Е.Д.</i> Редкая морфологическая находка после панкреатодуоденальной резекции .....	136
<i>Альмяшев А.З., Ульянкина Р.А., Скопин П.И., Ивашин А.А., Мохаммед А.А.</i> Первичная Т-клеточная экстранодальная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, дебютировавшая с осложнений. Анализ двух собственных клинических наблюдений и причин их неблагоприятного исхода .....	141

# CONTENTS

## LECTURE

<i>Tkachuk V.A.</i> Tissue regeneration and oncogenesis-similarities and differences .....	5
--------------------------------------------------------------------------------------------	---

## EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

<i>Ulanova A.S., Kudryavtsev A.V., Turabova A.L., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu.</i> Immunophenotypic and cytogenetic features of acute leukemia in children of the Arkhangelsk region: a retrospective study .....	13
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## CLINICAL STUDIES

<i>Tabakaev S.A., Frolova I.G., Anisenya I.I., Vasiliev N.V., Bogoutdinova A.V., Sitnikov P.K.</i> Comparative analysis of quantitative computed tomography data and histological findings in patients with giant cell bone tumor treated with denosumab .....	22
<i>Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Mardynsky Yu.S., Panaseykin Yu.A., Semenov A.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D.</i> Chemoradiotherapy for oral cancer using hyperfractionated radiation schedule .....	29
<i>Tsyrlina E.V., Poroshina T.E., Oganessian A.P., Protsenko S.A., Berstein L.M.</i> Peripheral blood mononuclear DNA damage identified by the «Comet» method, as a possible indicator of sensitivity of melanoma to immunotherapy with nivolumab .....	37

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Sidenko E.A., Mikhalev D.E., Kakurina G.V., Cheremisina O.V., Baidik O.D., Choinzonov E.L., Kondakova I.V.</i> The activity of circulating proteasomes in tumor and precancerous diseases of the head and neck organs .....	46
<i>Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Rodionov E.O., Cheremisina O.V., Miller S.V., Tuzikov S.A., Litvyakov N.V.</i> Study of the human papilloma virus prevalence and its physical status in patients with non-small cell lung cancer .....	53
<i>Akhmaltdinova L.L., Sirota V.B., Zhumaliyeva V.A., Kadyrova I.A., Babenko D.B., Tauesheva Z.B., Taizhanova D.Zh., Ibraeva A.S., Avdienko O.V.</i> Multiplex detection of tumor markers for different stages of colorectal cancer .....	61

## PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Moreva V.G., Alekseeva G.N., Kiku P.F., Gurina L.M., Sabirova K.M., Rasskazova V.N.</i> Model of organization of kidney cancer early diagnosis .....	68
<i>Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Mozerova E.Ya., Lozhkov A.A., Karabut R.Yu., Maksimovskaya A.Yu., Timohina D.M., Sabelnikova Zh.E.</i> Neutron radiation therapy in the treatment of recurrent high-grade glioma .....	77
<i>Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Kalabanova E.A., Storozhakova A.E., Kabanov S.N., Snezhko T.A., Mitashok I.S., Svetitskaya Ya.V., Samaneva N.Yu., Kornilova I.S., Przhedetskiy Y.V., Pozdnyakova V.V., Abramova N.A., Popova I.L., Tikhonovskaya N.M., Lyanova A.A., Novoselova K.A., Ryadinskaya L.A.</i> Experience of using pertuzumab in anticancer therapy for HER2-positive breast cancer .....	85
<i>Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V.</i> Analysis of the results of endoscopic stent implantation in malignant extrinsic esophageal compressions and esophageal anastomoses .....	93

## REVIEWS

<i>Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A.</i> The role of particulate matter air pollution in cancer pathogenesis .....	102
<i>Stepanov I.A., Shameeva M.A., Kruchinin D.B.</i> Association between apparent diffusion coefficient and Ki67 in brain tumors: a systematic review .....	110
<i>Bosieva A.R., Ermoshchenkova M.V., Zikiryahodjaev A.D., Volchenko N.N.</i> Systematic review and metaanalysis of the results of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients .....	118
<i>Solodkiy V.A., Izmailov T.R., Polushkin P.V.</i> Comparison of the effectiveness of proton and photon therapy in patients with brain tumors .....	127

## CASE REPORTS

<i>Rayn V.U., Persidskiy M.A., Ionin V.P., Khadieva E.D.</i> A rare histological finding after pancreaticoduodenectomy ..	136
<i>Almyashev A.Z., Ulyankina R.A., Skopin P.I., Ivashin A.A., Mohammed A.A.</i> Primary enteropathy-associated T-cell extranodal lymphoma debuting with complications. Analysis of two case reports and the reasons for their unfavorable outcome .....	141

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-5-12

УДК: 616-006-092:612.015.36

Для цитирования: *Ткачук В.А.* Регенерация тканей и онкогенез – сходство и различия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 5–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-5-12

For citation: *Tkachuk V.A.* Tissue regeneration and oncogenesis – similarities and differences. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 5–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-5-12

### РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ И ОНКОГЕНЕЗ – СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ

**В.А. Ткачук**

Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра,  
МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия  
Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т., 27/10. E-mail: tkachuk@fbm.msu.ru

#### Аннотация

Регенеративная медицина – это область медицины, которая ставит своей задачей выращивание утраченных или несформировавшихся органов и тканей человека. На данном этапе она научилась это делать с некоторыми полыми и морфологически простыми органами. Однако у нее есть великая перспектива, которая заключается в создании нового типа терапии, направленной на регенерацию и репарацию тканей и органов в теле человека. Успехи и перспективы развития этой науки держатся на колоссальном потенциале обновления клеток в нашем организме: оно может достигать около килограмма в день, десятки тонн за нашу жизнь. Совокупность данных последних лет свидетельствует о том, что опухоль представляет собой ткань, во многом повторяющую модель роста и регенерации нормальной ткани. Так же, как и в нормальной ткани, для опухолей описаны стволовые клетки, способные инициировать опухоль и поддерживать её рост. Некоторые биологи рассматривают раковые опухоли как плату за многоклеточность, за обновление тканей [1]. Разумеется, этим потенциалом нужно учиться управлять. Это очень непростая задача, так как не раскрыты многие фундаментальные механизмы образования и гибели клеток. Развитие регенеративной медицины как принципиально нового вида медицины позволит не только управлять процессами обновления клеток, но и препятствовать их онкологическому перерождению, а идентификация белков, микроРНК и других факторов, регулирующих образование и гибель клеток, определит потенциальные мишени как для стимуляции эндогенной регенерации, так и для сдерживания онкологических процессов в организме.

**Ключевые слова:** регенеративная медицина, онкогенез, перепрограммирование, трансдифференцировка, секретом стволовых клеток.

### TISSUE REGENERATION AND ONCOGENESIS-SIMILARITIES AND DIFFERENCES

**V.A. Tkachuk**

Medical Research and Education Center, Institute for Regenerative Medicine,  
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia  
27/10, Lomonosovsky prospect, 119192, Moscow, Russia. E-mail: tkachuk@fbm.msu.ru

## Abstract

Regenerative medicine represents the field of medicine that aims to grow lost or damaged human organs and tissues. The promise of regenerative medicine focuses on the development of therapy that can regenerate and restore tissues and organs in the human body. The regenerative medicine has the potential of cell renewal in our body, reaching about a kilogram per day, tens of tons in our life. Recent data indicate that a tumor is a tissue that largely repeats the pattern of growth and regeneration of normal tissue. Similar to normal stem cells, tumor stem cells are capable of initiating tumor and its growth. Scientists consider that cancer is a payment for multicellularity [1]. Undoubtedly, this potential must be learned to manage. This is a very difficult problem, since many fundamental mechanisms of cell formation and death have not been fully understood. The development of regenerative medicine as a fundamentally new type of medicine will make it possible not only to control stem cell renewal, but also to prevent malignant transformation. The identification of proteins, micro-RNAs and other factors that regulate the formation and death of cells will identify potential targets for both stimulating endogenous regeneration and controlling cancer.

**Key words:** regenerative medicine, oncogenesis, reprogramming, transdifferentiation, stem cells secretome.

Как и многие науки, регенеративная медицина берет свое начало от Аристотеля, который писал, что костным мозгом можно залечивать тяжкие увечья. Лишь через две тысячи лет мы узнали, что костный мозг человека производит все клетки крови.

Основоположники клеточной теории биологи XIX в. М. Шлейден, Т. Шванн и Р. Вирхов утверждали, что самая маленькая единица жизни – это клетка. Они полагали, что из материнской клетки образуются две дочерние, которые являются точными копиями материнской. Это остается верным для деления дифференцированных клеток. В 1908 г. гистолог Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге А.А. Максимов обнаружил гематопоэтические стволовые клетки, которые превращаются во все белые клетки крови [2]. Позже оказалось, что эти же стволовые клетки превращаются и в красные клетки, в эритроциты. В середине XX в. А.Я. Фриденштейн в Институте им. Н.Ф. Гамалеи открыл стромальные клетки. Из этих мультипотентных клеток образуются остеобласты, хондроциты, адипоциты, мышечные клетки. Другими учеными были выделены и охарактеризованы эмбриональные и тканеспецифичные стволовые клетки. В последние годы произошло еще одно великое событие в этой науке – открытие про-

цессов перепрограммирования зрелых клеток, то есть трансдифференцировки, превращения одной зрелой клетки в другую. Это было показано не только в эксперименте, в культуре клеток, но и в организме, в условиях функционирования органов и тканей. Стало понятно, что клетки нашего тела обновляются за счет деления дифференцированных клеток, за счет образования из стволовых клеток и за счет трансдифференцировки зрелых клеток (рис. 1).

Через сто лет после открытия гематопоэтической клетки А.А. Максимовым стала ясна вся цепь событий превращения одних клеток крови в другие, известны также цитокины, гормоны и факторы, влияющие на процессы кроветворения. Стромальные мезенхимные клетки А.Я. Фриденштейна дифференцируются под действием гормонов и цитокинов в клетки костей, соединительных, жировых и мышечных тканей, т.е. они создают весь наш скелет, основную массу тела [3]. Кроме того, эти клетки формируют «каркас» для всех органов, создают плотную основу для формирования органов и тканей. После повреждения тканей они участвуют в процессах фиброза, образования рубца. Регенерация тканей тоже сопровождается формированием укрепляющих структур, но подчас происходит избыточный фиброз, нарушающий функционирование ткани.

Образование любых структур в нашем теле должно подкрепляться ростом кровеносных сосудов и нервов. Формируя ткани, стволовые клетки секретируют ангиогенные и нейротрофные факторы, а также матриксные белки и цитокины, влияющие на иммунные клетки. Посмотрим на секретом этих клеток (рис. 2). По функциональным свойствам в нем пять кластеров. Два из них – это факторы, нужные для ангиогенеза и нейротрофные факторы, стимулирующие рост нервных волокон [4]. В последние десятилетия показано, что рецепторы нейротрофных факторов есть и на нервных волокнах, и на сосудах, а рецепторы ангиогенных факторов есть на сосудах и на нервных волокнах [5].

### Обновление клеток человека



Рис. 1. Способы обновления клеток человека  
Fig. 1. Methods for renewing human cells

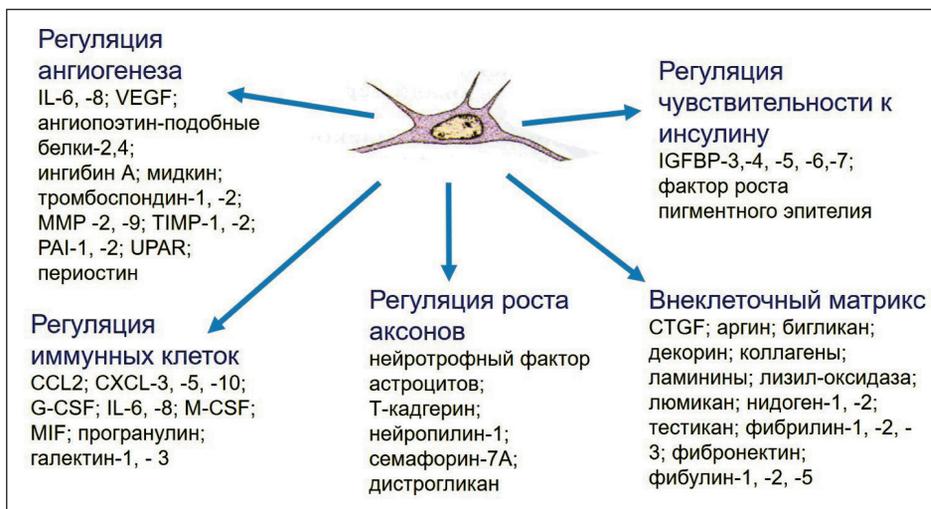


Рис. 2. Состав секретома мультипотентных стромальных клеток человека  
 Fig. 2. The composition of the secretome of multipotent human stromal cells

Аксоны и сосуды растут вместе, параллельно. В секретоме мезенхимных клеток есть также факторы, которые подавляют воспаление. Прежде чем стволовые клетки начнут свою строительную функцию, нужно подавить воспалительный процесс. Еще один обязательный компонент секретома – матриксные белки, создание микроокружения для стволовых и прогениторных клеток. Стимулируется также секреция белков, повышающих чувствительность к инсулину. Это нужно для ускорения метаболизма, для синтеза белков, нуклеиновых кислот, липидов и других макромолекул, без чего образование клеток невозможно. Состав секретома может подсказать нам направление генной терапии в медицине. В регенеративной медицине обычно используют гены тех белков, которые вызывают регенерацию [6]. Почему гены, а не белки? Вве-

денные извне белки функционируют часы и дни, а морфогенез у человека идет медленно – недели, месяцы. Кроме того, для морфогенеза очень важен градиент концентрации сигнальных молекул. Клетки с помощью рецепторов определяют градиент концентрации хемокинов, цитокинов и факторов роста. Градиент концентрации должен существовать все эти недели и месяцы, поэтому приходится вводить в клетки ген этих белков, который может выполнять функцию «эндогенного шприца». Терапевтический ген проникает в клетку, и там происходят образование и секреция терапевтического белка в течение недель и месяцев.

Вернемся к вопросу о регенерации (рис. 3). Тело некоторых беспозвоночных животных, например плоских червей, можно порезать на кусочки, а потом из каждого кусочка восстанавливается це-

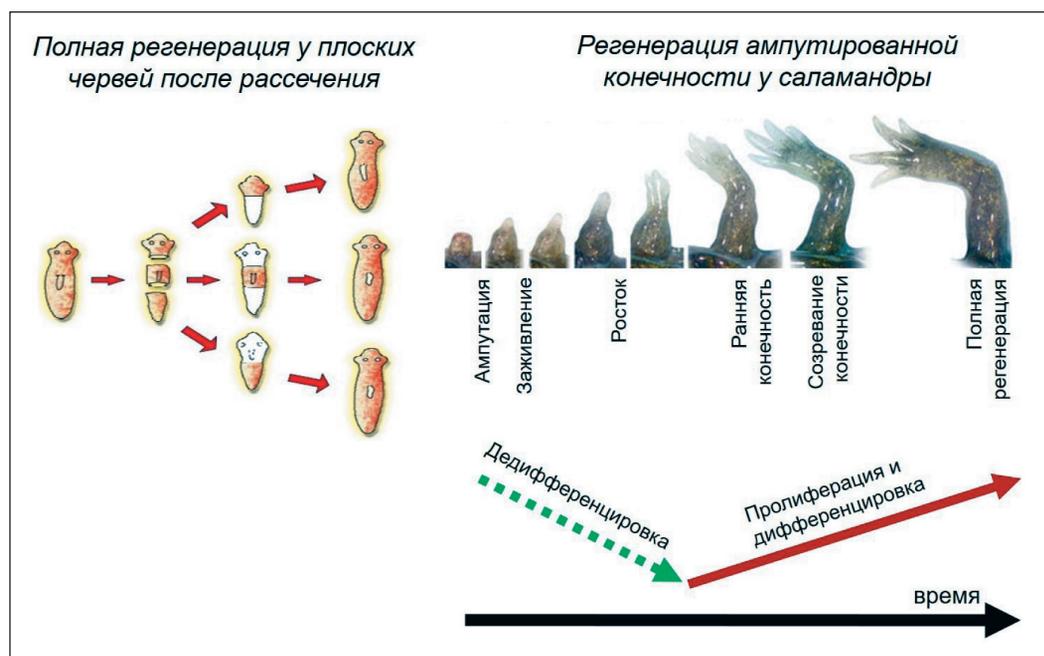


Рис. 3. Примеры регенерации в живой природе  
 Fig. 3. Examples of regeneration in wildlife

лый организм. Оказалось, что все тело плоского червя состоит из стволовых клеток. Эволюционно более развитые организмы амфибий, например саламандр, состоят из дифференцированных клеток. Если у них отрезают конечность, происходит дедифференцировка клеток в месте ампутации, а затем клетки вновь дифференцируются и вырастает точно такая же конечность [7]. Как это происходит? Существует понятие «регенеративная ниша». Если она не состарилась, не погибла, то есть возможность регенерации. В тканях, заживающих с фиброзированием, миофибробласты заполняют зону повреждения, так как там либо нет ниши, т.е. нет возможности для регенерации, либо что-то блокирует регенерацию [8]. Пройдет ли регенерация с полным восстановлением морфологии или утраченная ткань заместится фиброзом, как это чаще бывает у позвоночных животных и у человека, существенно зависит от секретомы клеток. Целесообразно было бы сравнить белки в секретоме регенеративно компетентных и регенеративно некомпетентных клеток для того, чтобы понять, какие вещества стимулируют, а какие ингибируют регенерацию или же сдвигают ее в сторону фиброза. Конечно, ключевую роль в регенерации тканей играют стволовые клетки ниши, в которых они находятся (рис. 4).

Стволовые клетки бывают тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные и тканеспецифичные или «взрослые» стволовые клетки, как их называют иногда. Эмбриогенез идет от тотипотент-

ных до взрослых стволовых клеток. Оказалось, что этот процесс обратим. Если дифференцированные клетки трансфицировать генами ранней дифференцировки, то эти клетки можно превратить в плюрипотентные, то есть вернуть их в состояние, близкое к эмбриональным. Плюрипотентные и эмбриональные клетки очень близки по своим свойствам. На первый взгляд кажется, что индуцированная плюрипотентность – замечательная находка для клонирования тканей человека. Однако при медицинском применении клеток, полученных путем дифференцировки плюрипотентных, возникает опасность появления тератом, так как нет гарантии стопроцентной дифференцировки клеток [9]. На данном этапе эта технология полезна для фундаментальных исследований, для тестирования лекарственных препаратов на специализированных клетках, для моделирования каких-то болезней и т.п.

Успехи работ по стимуляции плюрипотентности привлекли внимание ученых к поиску ответа на вопрос: а не происходит ли перепрограммирование зрелых клеток в организме животных и человека? Оказалось, что природа давно научилась это делать [10]. Например, если погибают бета-клетки в поджелудочной железе, они восстанавливаются из альфа-клеток. При ампутации части печени желчные протоки восстанавливаются из гепатоцитов.

Как же это происходит в нашем организме? Обратимся к открытию двойной спирали ДНК. Д. Уотсон и Ф. Крик постулировали не только структуру ДНК, но и основную догму молекулярной биоло-

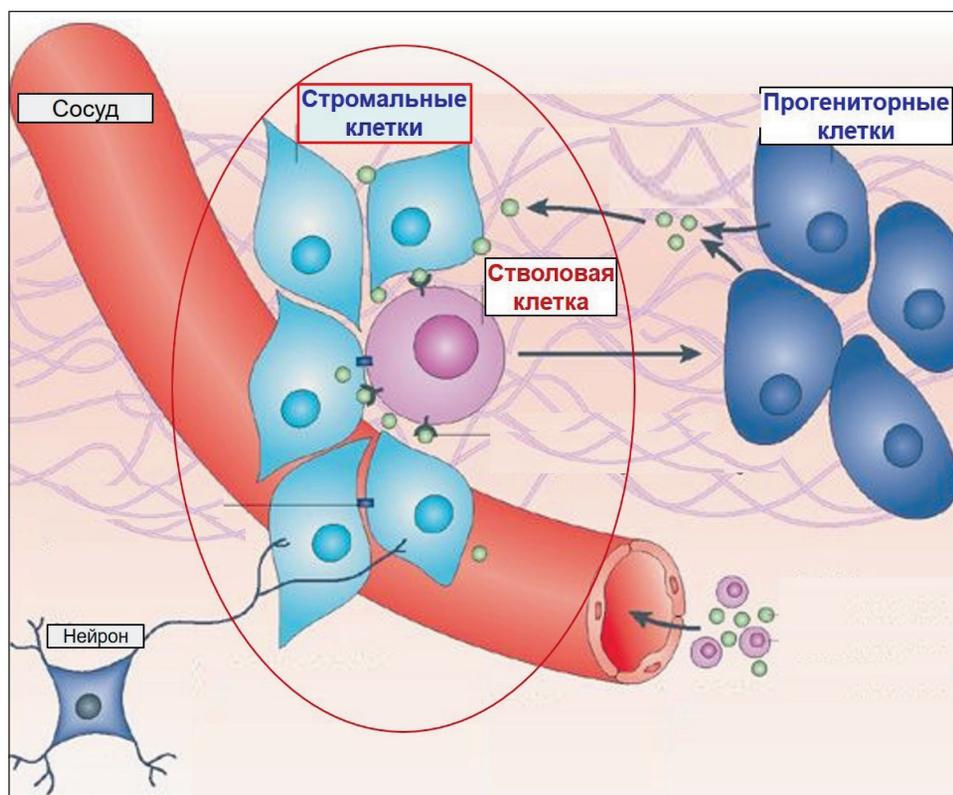


Рис. 4. Состав ниши стволовых клеток  
Fig. 4. The composition of the stem cell niche

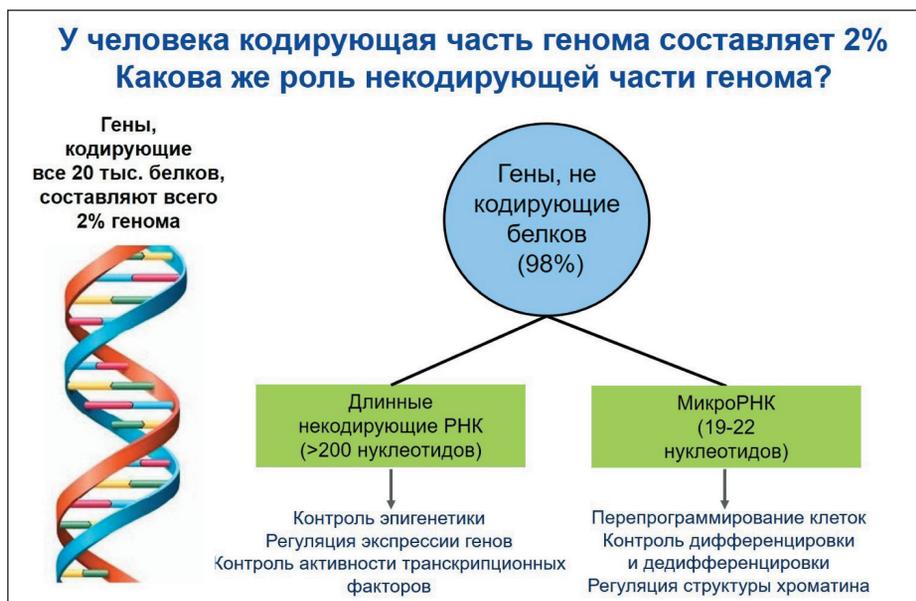


Рис. 5. Функции некодирующей части генома человека  
Fig. 5. Functions of the non-coding part of the human genome

гии: один ген – один белок – один признак. Когда же в конце прошлого века был прочитан геном человека, оказалось, что в молекуле ДНК человека информацию о белках несут только два процента этой структуры. Какова же функция остальной части ДНК? Есть гипотеза, что это память об эпидемиях, есть столь же голословная гипотеза, что это эволюционный архив. Кто-то называет эту часть ДНК «мусорной», но важно то, что в этой части ДНК записана структура длинных некодирующих РНК и микроРНК. Эти регуляторные РНК определяют состояние клеток – их дифференцировку, дедифференцировку и транскрипционную регуляцию, а также и экспрессию генов [11] (рис. 5).

Регуляторные микроРНК замечательны тем, что они секретируются в составе везикул, которые связываются с тканями-мишенями. Проникая в клетки,

они гибридизируются с матричной РНК и, тем самым, выключают её функцию, прерывают передачу генетического сигнала на уровне трансляции [12]. Возможно, что это новый, только недавно открытый механизм «горизонтальной» передачи генетической информации. Предполагается, что в микровезикулах существуют лиганды, которые узнаются рецепторами других клеток. Это еще один способ межклеточной коммуникации, наряду с нейроэндокринной и иммунной регуляцией. В лаборатории Ш. Яманака, получившего Нобелевскую премию за открытие эффекта индуцированной плюрипотентности, создан высокотехнологичный способ перепрограммирования клеток с помощью микроРНК [13]. Такая технология позволяет перепрограммировать одни зрелые клетки в другие, избегая этап перехода их в состояние плюрипотентности (рис. 6).



Рис. 6. Использование микроРНК для прямой трансдифференцировки зрелых клеток организма человека  
Fig. 6. Use of microRNA for direct transdifferentiation of mature cells of the human body

Итак, догма клеточной биологии XIX века о том, что новая клетка образуется только путём деления материнской, дополнилась положениями о возможности появления дифференцированной клетки из стволовой, а также возможностью превращения зрелой клетки одного типа в зрелую клетку другого типа за счет перепрограммирования. Догма молекулярной биологии XX в. (один ген – один белок – один признак) оказалась справедливой лишь для 2 % генома человека. С некодирующей части ДНК транскрибируются длинные некодирующие РНК и микроРНК, которые регулируют процессы дифференцировки, дедифференцировки и перепрограммирования клеток. В науку пришли методы клонирования органов и тканей из стволовых и соматических клеток. Возникла новая наука – регенеративная биомедицина.

Регенерация – это физиологический процесс, направленный на поддержание клеточного состава ткани. При повреждении в некоторых органах возможно полное восстановление исходной структуры и функции ткани, но иногда регенерация сопровождается фиброзом. Это тоже физиологический процесс, при котором регенерирующая ткань наводняется миофибробластами. При активно протекающем фиброзе данный процесс может завершиться образованием рубца.

Любое нарушение целостности ткани сопровождается воспалением. Воспалительные цитокины, которые выделяются тромбоцитами и нейтрофилами, привлекают в рану иммунные клетки, а также мезенхимные стромальные клетки для того, чтобы залечивать рану. Эти клетки секретируют ангиогенные и нейротрофные факторы, благодаря чему восстанавливаются кровоснабжение и иннервация, рана закрывается. Если же регенерация не полная, может произойти фиброз ткани, – возникнет рубец. Но иногда рана не закрывается, остается открытой.

На краях этой раны есть эпителиальные клетки, которые связаны между собой межклеточными контактами. Эти клетки могут утрачивать межклеточные контакты, и тогда эпителий приобретает мезенхимальный фенотип, что позволяет клеткам распластаться, залатать рану, механически закрыть ее от инфекции (рис. 7) [13].

Со временем мезенхимный фенотип клеток исчезает и эпителий восстанавливается. Если же рана не заживает, процесс эпителиально-мезенхимального превращения повторяется. Многократное перепрограммирование может приводить к появлению опухолевых клеток, а также опухолевых стволовых клеток [14]. Как это происходит? В острой ране активирован фибринолиз, коагуляция, воспаление, происходит реорганизация матрикса, пролиферация клеток, активируется эпителиально-мезенхимальный переход. Если же это хроническая рана, то эти процессы идут многократно, что может привести к перерождению клеток. Многие онкологи считают, что раковую опухоль можно рассматривать как сбой регенерации, как «пародию на эмбриогенез и регенерацию». Если эти клетки имеют проонкогенные мутации, а также определенные эпигенетические модификации и соответствующее микроокружение, то опухолевая клетка может превратиться и в стволовую опухолевую клетку [15].

При старении и многих системных заболеваниях регенеративный потенциал человека падает. Формальная логика подсказывала простое решение – давайте мы выделим стволовые клетки, приумножим их вне организма и вернем обратно, тогда, возможно, человек помолодеет, а болезнь будет излечена. Однако десятилетия работы клеточных терапевтов в этой области не дали ожидаемого выдающегося результата [16]. Оказалось, что с возрастом происходит изменение ниши стволовых



Рис. 7. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в ранозаживлении, фиброзе и онкогенезе

Fig. 7. The role of the epithelial-mesenchymal transition in wound healing, fibrosis and oncogenesis

клеток, а старение клеток сопровождается не только уменьшением их количества, но и уменьшением продукции микроРНК, изменением эпигенетической модификации гистонов, метилированием ДНК, изменением активности ферментов, ответственных за метилирование и деметилирование хроматина, ацетилирование, деацетилирование и трансацетилирование белков [17, 18].

Терапевтические клетки, попадая в организм и ткани, как правило, погибают, не интегрируясь с клетками реципиента. Их физиологические эффекты можно объяснить выделяемыми биологически активными веществами, т.е. действием секретов этих клеток [19]. В настоящее время секретом трансплантированных стволовых клеток оказывает ангиогенное и нейротрофное, нейропротекторное и противовоспалительное действие, предотвращает формирование рубца и стимулирует регенерацию ткани [20]. Секретом этих клеток представляется весьма перспективным для создания препаратов регенеративной медицины. Для морфогенеза обычно недостаточно одного сигнала, как правило, в этом процессе участвует целый комплекс факторов роста, цитокинов, хемокинов. Эти вещества мы не можем обнаружить в секрете стволовых клеток.

К арсеналу регенеративной медицины можно отнести также тканевую инженерию и методы редактирования генома. В случае конструирования органов из клеток того же человека видны очевидные перспективы для трансплантологии. А в случае вмешательства в геном мы не знаем, не затронет ли это другие, нецелевые гены, не будут ли нарушены какие-то взаимодействия между генами, не приведет ли это к нежелательным эффектам. Представляется, что наилучшим решением пока должно быть сохранение этических запретов на манипуляции с геномом в теле человека [21]. Регенерация – это процесс заживления, поддерживающий или восстанавливающий исходную архитектуру ткани путем повторения части ее природного,

эмбрионального развития в отличие от фиброза, который замещает ткань рубцом. Когда-то появится новый вид терапии, который сможет регулировать процессы гибели и обновления клеток в организме человека. Создание лекарственных препаратов для подобной терапии – это основная задача регенеративной медицины. Цель этой науки – управлять процессами обновления клеток в наших органах и тканях. Обновление клеток – постоянно идущий процесс, он заключается в регулируемой гибели клеток и образовании новых клеток взамен погибших. Белки, регулирующие образование и гибель клеток, – это потенциальные мишени для регенеративной медицины будущего.

### Заключение

Стволовые клетки человека можно выделить, приумножить и вернуть в пораженную ткань для ее репарации и восстановления функции – это клеточная терапия, сегодняшний день регенеративной медицины. Применение методов генотерапии, позволяющих ускорять регенерацию и репарацию, представляется особенно эффективным в сочетании с клеточной терапией. Редактирование генома, позволяющее исправлять генетические дефекты, наиболее целесообразно проводить на стволовых клетках.

Зрелые клетки можно трансдифференцировать в другие зрелые клетки, минуя стадию плюрипотентности. Скорее всего по этому пути пойдет клонирование тканей человека. Из стволовых и трансдифференцированных клеток можно создавать искусственные органы и ткани для трансплантации – это будущее тканевой инженерии и трансплантологии. При старении и заболеваниях регенеративный потенциал организма ослабляется. Для сохранения здоровья и продления жизни нам надо научиться регулировать процессы гибели и обновления клеток в теле человека.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Pemisi E.* Is cancer a breakdown of multicellularity. *Science*. 2018 Jun; 360(6396): 1391–1391. doi: 10.1126/science.360.6396.1391.
2. *Maximow A.* The lymphocyte as a stem cell, common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals. *Cell Ther Transplant*. 2009; 1(3): 14–24. doi: 10.3205/ctt-2009-en-000032.01.
3. *Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I.* Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *Regen Med*. 2019 Dec; 4(1): 22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6.
4. *Kalinina N.I., Sysoeva V.Y., Rubina K.A., Parfenova Y. V., Tkachuk V.A.* Mesenchymal Stem Cells in Tissue Growth and Repair. *Acta Naturae*. 2011 Dec; 3(4): 30–7. doi: 10.32607/20758251-2011-3-4-30-37.
5. *Hogg P.J., McLachlan E.M.* Blood vessels and nerves: together or not. *Lancet*. 2002 Nov; 360(9347): 1714. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11726-0.
6. *Slobodkina E., Karagyaur M., Balabanyan V., Makarevich P.* Gene therapy in regenerative medicine: latest achievements and actual directions of development. *Genes & Cells*. 2020 Mar; 15(1). doi: 10.23868/202003001.
7. *Quijano L.M., Lynch K.M., Allan C.H., Badylak S.F., Ahsan T.* Looking Ahead to Engineering Epimorphic Regeneration of a Human Digit or Limb. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016 Jun; 22(3): 251–62. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0401.
8. *Blokland K.E.C., Pouwels S.D., Schuliga M., Knight D.A., Burgess J.K.* Regulation of cellular senescence by extracellular matrix during chronic fibrotic diseases. *Clin Sci*. 2020 Oct; 134(20): 2681–706. doi: 10.1042/CS20190893.
9. *Aleckovic M., Simón C.* Is teratoma formation in stem cell research a characterization tool or a window to developmental biology. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan; 17(2): 270–80. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60206-4.
10. *Ciešlar-Pobuda A., Knoflach V., Ringh M. V., Stark J., Likus W., Siemianowicz K., Ghavami S., Hudecki A., Green J.L., Los M.J.* Transdifferentiation and reprogramming: Overview of the processes, their similarities and differences. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017 Jul; 1864(7): 1359–69. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.017.
11. *Moradi S., Asgari S., Baharvand H.* Concise Review: Harmonies Played by MicroRNAs in Cell Fate Reprogramming. *Stem Cells*. 2014 Jan; 32(1): 3–15. doi: 10.1002/stem.1576.
12. *Zhang J., Li S., Li L., Li M., Guo C., Yao J., Mi S.* Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015 Feb; 13(1): 17–24. doi: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.

13. Anokye-Danso F., Snitow M., Morrissey E.E. How microRNAs facilitate reprogramming to pluripotency. *J Cell Sci.* 2012 Sep; 125(18): 4179–787. doi: 10.1242/jcs.095968.

14. Rybinski B., Franco-Barraza J., Cukierman E. The wound healing, chronic fibrosis, and cancer progression triad. *Physiol Genomics.* 2014 Apr; 46(7): 223–44. doi: 10.1152/physiolgenomics.00158.2013.

15. Baramiya M.G., Baranov E. From cancer to rejuvenation: incomplete regeneration as the missing link (Part I: the same origin, different outcomes). *Futur Sci OA.* 2020 Mar; 6(3): FSO450. doi: 10.2144/fsoa-2019-0119.

16. Zhou X., Hong Y., Zhang H., Li X. Mesenchymal Stem Cell Senescence and Rejuvenation: Current Status and Challenges. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jun; 8. doi: 10.3389/fcell.2020.00364.

17. Oh J., Lee Y.D., Wagers A.J. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med.* 2014 Aug; 20(8): 870–80. doi: 10.1038/nm.3651.

18. Schultz M.B., Sinclair D.A. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Development.* 2016 Jan; 143(1): 3–14. doi: 10.1242/dev.130633.

19. Kalinina N., Kharlampieva D., Loguinova M., Butenko I., Pobeguts O., Efimenko A., Ageeva L., Sharonov G., Ischenko D., Alekseev D., Grigorieva O., Syssoeva V., Rubina K., Lazarev V., Govorun V. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Dec; 6(1): 221. doi: 10.1186/s13287-015-0209-8.

20. Jackson W.M., Nesti L.J., Tuan R.S. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther.* 2012; 3(3): 20. doi: 10.1186/scrt111.

21. Cyranoski D. The CRISPR-baby scandal: what's next for human gene-editing. *Nature.* 2019 Feb; 566(7745): 440–2. doi: 10.1038/d41586-019-00673-1.

Поступила/Received 24.03.2021  
Принята в печать/Accepted 30.03.2021

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Ткачук Всеволод Арсеньевич**, доктор биологических наук, академик РАН, директор Института регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5515-4266. Researcher ID (WOS): J-9357-2012. Author ID (Scopus): 24455385800. ORCID: 0000-0002-7492-747X.

#### **Финансирование**

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007).*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHOR

**Vsevolod A. Tkachuk**, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Medical Research and Education Center, Institute for Regenerative Medicine; Head of Biochemistry and Molecular Medicine, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-9357-2012. Author ID (Scopus): 24455385800. ORCID: 0000-0002-7492-747X.

#### **Funding**

*This research was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 19-75-30007).*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-13-21

УДК: 616.155.392-053(470.11)

Для цитирования: Уланова А.С., Кудрявцев А.В., Турабова А.Л., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Иммунофенотипические и цитогенетические особенности острого лейкоза у детей Архангельской области: ретроспективное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 13–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-13-21

For citation: Ulanova A.S., Kudryavtsev A.V., Turabova A.L., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. Immunophenotypic and cytogenetic features of acute leukemia in children of the Arkhangelsk region: a retrospective study. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 13–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-13-21

## ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Уланова<sup>1,2</sup>, А.В. Кудрявцев<sup>2</sup>, А.Л. Турабова<sup>1</sup>, Н.А. Григорьева<sup>1,2</sup>,  
И.А. Турабов<sup>2</sup>, М.Ю. Рыков<sup>3</sup>

Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова,  
г. Архангельск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 163002, г. Архангельск, пр-т Обводный канал, 7. E-mail: wordex2006@rambler.ru<sup>1</sup>

ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Архангельск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, 51<sup>2</sup>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2<sup>3</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Для диагностики и прогнозирования острого лейкоза (ОЛ) применяется комплекс клинических и лабораторных методов. Важную роль среди них играет хромосомный анализ. В клинической практике постоянно используются цитогенетические маркеры лейкозного клона. Современная классификационная система ВОЗ опухолей кроветворных и лимфоидных тканей создана на основе объединенного анализа клинических, цитоморфологических, иммунофенотипических и цитогенетических данных. Иммунофенотипирование бластных клеток с использованием моноклональных антител позволило значительно улучшить диагностику лейкозов за счет выявления степени дифференцировки опухолевых клеток. **Цель исследования** – описать структуру ОЛ на основании результатов иммунофенотипического и цитогенетического исследований и изучить влияние цитогенетических нарушений на прогноз при ОЛ в детской популяции Архангельской области. **Материал и методы.** Архивные данные были использованы для анализа результатов цитогенетического и иммунофенотипического обследований всех детей в возрасте от 0 до 17 лет в Архангельской области, у которых в период с 01.01.2004 по 31.12.2018 был диагностирован ОЛ. **Результаты.** В результате иммунофенотипического исследования бластных клеток костного мозга больных ОЛ выявлено, что преобладал В-линейный лимфобластный лейкоз (74,8 %). Среди количественных аномалий были выявлены гиперплоидии, наблюдались дополнительные хромосомы 4, 10, 17. Среди структурных хромосомных аномалий больше всего случаев пришлось на t(12;21). Филадельфийская хромосома (Ph) (9;22) встретилась в 6,5 % случаев. Риск смертельного исхода у пациентов с ОЛ был наиболее высоким при остром миелобластном лейкозе (p<0,001). Общая выживаемость пациентов с ОЛ значительно увеличилась за период исследования (p<0,001). **Заключение.** По данным проведенной работы, в Архангельской области структура ОЛ детской популяции по иммунофенотипической характеристике не противоречит общероссийским тенденциям. В структуре установленных хромосомных аномалий в ходе исследования специфических отличий не выявлено. Все хромосомные изменения, имеющие отрицательное влияние на течение заболевания, также проявляли свое негативное влияние на прогноз. Представлено увеличение числа хромосомных

нарушений в последние годы, протекающее на фоне повышения выживаемости пациентов. Наиболее высокие риски смерти были определены у пациентов с острым миелобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз у детей, иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование, транслокации.

## IMMUNOPHENOTYPIC AND CYTOGENETIC FEATURES OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN OF THE ARKHANGELSK REGION: A RETROSPECTIVE STUDY

A.S. Ulanova<sup>1,2</sup>, A.V. Kudryavtsev<sup>2</sup>, A.L. Turabova<sup>1</sup>, N.A. Grigoryeva<sup>1,2</sup>, I.A. Turabov<sup>2</sup>, M.Yu. Rykov<sup>3</sup>

Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia<sup>1</sup>  
7, Obvodny Canal, 163002, Arkhangelsk, Russia. E-mail: wordex2006@rambler.ru<sup>1</sup>  
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia<sup>2</sup>

51, Troitsky prospect, 163000, Arkhangelsk, Russia<sup>2</sup>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia<sup>3</sup>

2, B. Pirogovskaya Street, 119435, Moscow, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**Background.** For the proper diagnosis and optimal prognosis of acute leukemia (AL), a complex of clinical and laboratory methods is used. Among them, chromosomal analysis plays an important role. Cytogenetic markers of leukemic cells are widely used in clinical settings. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues is based on a combined analysis of clinical, cytomorphological, immunophenotypic and cytogenetic findings. Immunophenotyping of blast cells using monoclonal antibodies has significantly improved the diagnosis of leukemia by detecting the grade of tumor differentiation. **Aim:** based on the results of immunophenotypic and cytogenetic examinations, to describe the structure of AL and to study the effect of cytogenetic abnormalities on the prognosis of acute leukemia in the child population of the Arkhangelsk region. **Material and Methods.** Archived data were used to analyze the results of cytogenetic and immunophenotypic examinations of all children aged 0–17 years in the Arkhangelsk region, who were diagnosed with AL in the period from January, 2004 to December, 2018. **Results.** Immunophenotypic examination of bone marrow blast cells in patients with AL revealed that B-linear lymphoblastic leukemia was the most common (74.8 %). Among the quantitative anomalies, hyperploidy was the most common (additional chromosomes 4, 10 and 17 were observed). The t(12; 21) was the most frequent structural chromosomal abnormality. The Philadelphia chromosome (Ph) (9;22) was found in 6.5 % of cases. The highest risk of death was observed in AL patients with the acute myeloid leukemia phenotype ( $p < 0.001$ ). The overall survival in AL patients significantly improved over the study period ( $p < 0.001$ ). **Conclusion.** No specific differences in the structure of chromosomal abnormalities were detected. All chromosomal abnormalities which usually have negative effects on the prognosis of the disease also showed negative impacts on the prognosis. Survival of AL patients significantly increased over the study period. The lowest survival was in patients with the acute myeloid leukemia phenotype.

**Key words:** acute leukemia in children, immunophenotyping, cytogenetic study, translocations.

### Актуальность

Среди проблем современной педиатрии злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест. Ежегодно в России они выявляются более чем у 3 500 детей, 30 % среди которых составляют больные острым лейкозом (ОЛ) [1]. Заболеваемость этой патологией в Архангельской области (АО) в последние годы достигает 5 на 100 тыс. чел., значительно превысив этот показатель в ранее исследованном периоде (1982–1997 гг.) [2–4]. В первую очередь это объясняется ростом заболеваемости острым лимфобластным лейкозом с 2,3 до 3,6 на 100 тыс. детского населения, что явилось следствием более точной верификации

диагноза благодаря использованию современных методов диагностики (иммунологических, цитогенетических, молекулярно-генетических и др.) [4].

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – неопластическое заболевание, которое характеризуется преимущественной клональной экспансией лейкозных клеток в костном мозге, лимфатических узлах, тимусе и селезенке. В основе развития ОЛЛ лежат разнообразные соматические дефекты генов, в результате которых опухолевые клетки демонстрируют усиленную пролиферацию, удлинение срока жизни и сбой программы дифференцировки предшественников лимфопоэза [5].

Современная классификационная система ВОЗ опухолей кроветворных и лимфоидных тканей создана на основе объединенного анализа клинических, цитоморфологических, иммунофенотипических и цитогенетических данных [6]. Иммунофенотипирование бластных клеток с использованием моноклональных антител позволило значительно улучшить диагностику лейкозов за счет выявления степени дифференцировки опухолевых клеток. Различные иммунологические варианты ОЛЛ отличаются клиническим течением и чувствительностью к противоопухолевой терапии [7]. Для диагностики и прогнозирования ОЛЛ применяется комплекс клинических и лабораторных методов. Важную роль среди них играет хромосомный анализ. В клинической практике постоянно используются цитогенетические маркеры лейкозного клона [8]. При назначении лечения при ОЛЛ у детей ориентируются на прогностические факторы, и одно из самых важных значений среди них имеет цитогенетический тип лейкоза [9].

**Цель исследования** – изучить структуру острого лейкоза на основании данных иммунофенотипического и цитогенетического исследований и оценить связи результатов этих исследований с прогнозом заболевания.

#### Материал и методы

В ретроспективном режиме историко-архивным методом были проанализированы результаты обследования (цитогенетика, иммунофенотипирование) детей в возрасте от 0 до 17 лет с диагнозом острый лейкоз в Архангельской области за период с 2004 по 2018 г. Проведен анализ результатов иммунофенотипического и цитогенетического исследований костного мозга детей в возрасте от 0 до 17 лет с диагнозом ОЛЛ в АО с 2004 по 2018 г. В качестве источников информации использовали истории болезни и выписки из них детей, находившихся на лечении в онкологическом отделении химиотерапии опухолей АОДКБ (ф. 003, ф. 027-1/У); данные канцер-регистра Архангельского областного онкологического диспансера.

При установлении диагноза острый лейкоз всем пациентам проводилось иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии (ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева); цитогенетическое исследование бластных клеток костного мозга методом карiotипирования клеток и молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР (2004–2015 гг.) (ГБУЗ АО АОДКБ); молекулярно-генетические исследования методом ПЦР и молекулярной цитогенетики (FISH) (ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) (с 2006 г.).

Данные представлены как абсолютные частоты и процентные доли. При описании динамики численности случаев ОЛ в исследуемый период год постановки диагноза рассматривался как по-

рядковая переменная с тремя категориями, соответствующими трем пятилетним периодам. Для сравнения групп по категориальным признакам использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки динамики в распределении случаев по изучаемым характеристикам использовался тест Кокрана – Армитажа для линейного тренда. Анализ связей изучаемых параметров с риском смерти проводился с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Одномерный регрессионный анализ проводился для пола, возраста, варианта ОЛ, наличия хромосомных изменений, года постановки диагноза. Ввиду малого количества наблюдений в многомерный анализ включались только признаки, которые имели связи с риском смерти на уровне  $p \leq 0,2$  по результатам одномерного анализа. Статистический анализ проводился с использованием Stata 12.

#### Этические аспекты

Исследование было одобрено 28.11.2018 комитетом по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Минздрава России.

#### Результаты

За период 2004–18 гг. в Архангельской области было зарегистрировано 160 случаев острого лейкоза у детей в возрасте 0–17 лет, из них 92 (57,5 %) ребенка мужского пола. По результатам иммунофенотипического исследования бластных клеток костного мозга большая часть случаев пришлось на ОЛЛ – 123 (76,9 %) случая. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) был представлен 34 (21,2 %) случаями. Бифенотипический лейкоз был диагностирован у 3 (2 %) больных, они исключены из дальнейшего исследования ввиду малого количества. В течение изучаемого периода наблюдалась тенденция к воз-

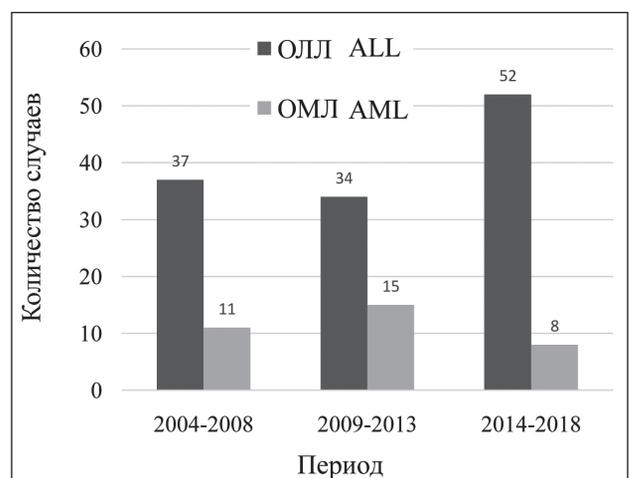


Рис. 1. Абсолютные числа случаев ОЛЛ и ОМЛ среди детей 0–17 лет в Архангельской области, 2004–2018 гг.  
Fig. 1. The absolute numbers of ALL and AML cases among children aged 0–17 years in the Arkhangelsk region, 2004–2018

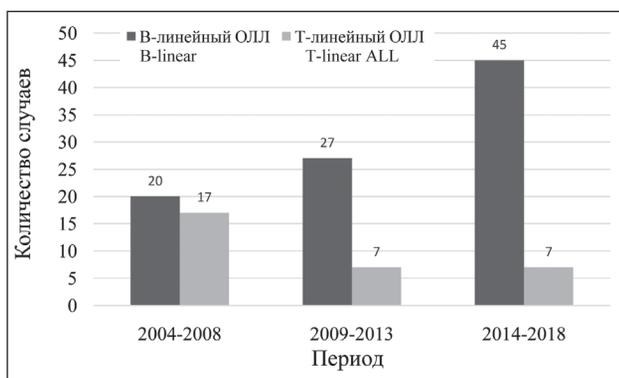


Рис. 2. Абсолютные числа случаев В-линейного и Т-линейного ОЛЛ среди детей 0–17 лет в Архангельской области, 2004–2018 гг.

Fig. 2. The absolute number of cases of B-linear and T-linear ALL among children aged 0–17 years in the Arkhangelsk region, 2004–2018

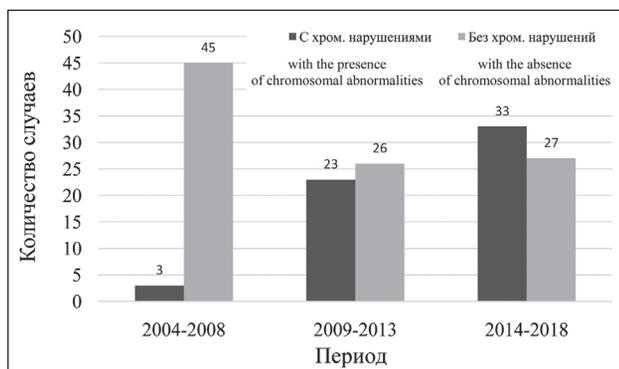


Рис. 3. Абсолютные числа случаев ОЛ с наличием и отсутствием хромосомных нарушений среди детей 0–17 лет в Архангельской области, 2004–2018 гг.

Fig. 3. The absolute number of cases of AR with the presence and absence of chromosomal abnormalities among children aged 0–17 years in the Arkhangelsk region, 2004–2018

растанию доли случаев ОЛЛ в общем количестве ОЛ (рис. 1) ( $p_{\text{тренд}}=0,190$ ).

В структуре ОЛЛ В-линейный лейкоз диагностирован в 92 (74,8 %), Т-линейный – в 31 (25,2 %) случае. Во всех случаях В-линейного лейкоза бластные клетки экспрессировали молекулы CD19 и/или CD79a, и/или цитоплазматическую CD22. Для Т-линейного ОЛЛ была характерна экспрессия антигенов CD7, CD3. В течение изучаемого периода наблюдалось значимое возрастание доли случаев В-линейного лейкоза в общем количестве больных с ОЛЛ ( $p_{\text{тренд}} < 0,001$ ) (рис. 2).

По результатам цитогенетического исследования бластных клеток костного мозга хромосомные нарушения были выявлены в 59 (38,2 %) случаях. Доля пациентов с выявленными хромосомными нарушениями значительно увеличивалась ( $p_{\text{тренд}} < 0,001$ ) (рис. 3). При этом доли пациентов с хромосомными нарушениями были существенно выше ( $p=0,006$ ) при наличии ОМЛ и В-линейного ОЛЛ в сравнении с Т-линейным ОЛЛ (табл. 1).

Из группы количественных аномалий была выявлена гиперплоидия (наблюдались дополнительные хромосомы 4,10,17) в 4 (9,3 %) случаях. У этих пациентов во всех случаях отмечен ранний ответ на терапию, сохранная ремиссия по настоящее время, рецидивов не зафиксировано.

В группу случайных перестроек (5 случаев) были определены изменения, не имеющие диагностической значимости и не оказывающие никакого влияния на определение тактики лечения и прогноз.

Из группы качественных аномалий распределение выявленных транслокаций среди пациентов было неоднородным (табл. 2).

В нашем исследовании  $t(12;21)$  определена у 17 пациентов. Данная транслокация является благоприятным прогностическим фактором. У всех пациентов данной группы в процессе лечения была зафиксирована ремиссия, один пациент умер на этапе консолидации, так как имел отягощенный генетический фон – синдром Дауна; остальные пациенты живы по настоящее время, рецидивы не зафиксированы.

Филадельфийская хромосома (Ph) (9;22) выявлена у 4 пациентов. В ходе нашего исследования 1 пациент умер в процессе противорецидивной терапии, также у него была выявлена  $del(17)$ , которая сама по себе имеет отрицательное влияние на достижение и сохранение ремиссии. У второго пациента развился поздний костномозговой рецидив, в настоящее время получает противорецидивное лечение. У остальных пациентов достигнута ремиссия, все они сохранены по настоящее время.

У детей с диагнозом ОЛ нередко обнаруживают транслокации, вовлекающие локус 11q23. В нашей работе на данную группу хромосомных аномалий пришлось 3 случая. К настоящему времени накопились факты, не позволяющие включать все изменения района 11q23 в группу прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа. У всех пациентов данной группы была достигнута ремиссия, все они живы.

На долю транслокации  $t(1;19)(q23;p13.3)$  в нашем исследовании пришлось 3 случая. При ОЛЛ у детей этот цитогенетический маркер служит независимым фактором высокого риска рецидивов с поражением ЦНС. У пациентов данной группы была достигнута ремиссия, она сохранена по настоящее время. Один пациент умер в процессе консолидирующей терапии в результате возникших инфекционных осложнений.

Хромосомный дефект  $del(17p)$ , отмечен в 2 случаях. Один пациент умер от рецидивирования заболевания, после проведения аллогенной родственной трансплантации; второй пациент закончил лечение, затем развился поздний внекостномозговой рецидив, по настоящее время находится на терапии.

Таблица 1/Table 1

**Выявленные транслокации в зависимости от варианта ОЛ**  
**Revealed translocations depending on the AL type**

Вариант ОЛ/ AL type	Всего больных/ Total number of patients	Хромосомные нарушения/ Chromosomal abnormalities	p
ОЛЛ В-линейный/B-linear lymphoblastic leukemia	92	39 (42,4 %)	0,006
ОЛЛ Т-линейный/T-linear lymphoblastic leukemia	31	4 (12,9 %)	
ОМЛ/AML	34	16 (47,1 %)	
Всего/Total	157	59 (37,6 %)	

Таблица 2/Table 2

**Группы выявленных транслокаций в зависимости от варианта ОЛЛ и исхода заболевания**  
**Groups of identified translocations depending on the ALL type and disease outcome**

Транслокации/ Translocations	ОЛЛ/ALL		Исходы/ Outcomes
	В-линейный/ B-linear	Т-линейный/ T-linear	
t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	17 (39,5 %)	–	16 – в ремиссии/remission 1 – умер/died
t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL11	4 (9,3 %)	–	1 – умер/died 1 – рецидив/recurrence 2 – в ремиссии/remission
t(9;11)(p22;q23)/MLL-MLLT3(AF9),	2 (4,6 %)	–	2 – в ремиссии/remission
t(10;11)(p13–15;q14–21)/MLL-MLLT10(AF10)	–	1 (2,3 %)	1 – в ремиссии/remission
t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1	3 (6,9 %)	–	1 – умер/died 2 – в ремиссии/remission
t(5;14)(q35;q32)	–	1 (2,3 %)	1 – в ремиссии
t(8;14)(q24;q32)	–	1 (2,3 %)	1 – в ремиссии/remission
Del(17)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	1 – умер/died 2 – рецидив/remission
Del(9)	3 (6,9 %)	–	1 – умер/died 2 – в ремиссии/remission
Случайные/Accidental	5 (11,6 %)	–	5 – в ремиссии/remission
Гиперплоидия/ Hyperploidy	4 (9,3 %)	–	4 – в ремиссии/remission
Всего/Total	39 (90,4 %)	4 (9,2 %)	43

К настоящему времени умерли 49 (31,2 %) больных из общего числа пациентов с ОЛ, включая ОЛЛ и ОМЛ. Согласно результатам одномерного регрессионного анализа (табл. 3), относительные риски (hazard ratios) смерти пациентов были значимо выше у пациентов по сравнению с больными Т-линейным ОЛЛ ( $p=0,007$ ) и с ОМЛ ( $p<0,001$ ) относительно пациентов с В-линейным ОЛЛ. Пациенты с наличием выявленных хромосомных нарушений имели более низкие риски смерти в сравнении с теми, у кого такие нарушения не были определены, однако эта тенденция не подтверждалась статистической значимостью ( $p=0,132$ ). При этом риск смерти пациентов с ОЛ значимо снижался ( $p<0,001$ ) со временем постановки диагноза, измеренной календарными годами (2004–2018 гг.). По результатам многомерного регрессионного анализа в качестве независимо связанных с риском смерти среди пациентов были определены ОМЛ (ОР=5,7; 95 % ДИ 2,9–11,2;  $p<0,001$ ) и год постановки диагноза (ОР=0,9; 95 % ДИ 0,8–1,0;  $p=0,005$ ).

### Обсуждение

Прогнозирование течения острого лейкоза путем выявления экспрессии иммунофенотипических маркеров на лейкозных клетках методом проточной цитофлуориметрии имеет решающее значение для обеспечения индивидуализированного лечения и улучшения исходов в педиатрической практике [10, 11]. Среди острых лейкозов у детей чаще встречается ОЛЛ, доля которого составляет 75–85 % [2, 3, 12]. В нашем исследовании по результатам иммунофенотипического исследования бластных клеток костного мозга среди всех случаев ОЛ преобладал ОЛЛ (76,8 %), в структуре которого большая доля пришлась на В-линейный лейкоз (74,8 %), что не отличается от общероссийской статистики.

Современная диагностика ОЛЛ должна включать цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование, а также определение ДНК-индекса – цитометрического показателя, отражающего количественные хромосомные аномалии в опухолевых клетках. На практике наиболее оправданной пред-

Таблица 3/ Table 3

**Относительные риски смерти среди случаев ОЛЛ среди детей 0–17 лет в зависимости от иммунофенотипических и цитогенетических характеристик, возраста, пола и года постановки диагноза; Архангельская область, 2004–2018 гг.**

**Relative risks of death among ALL cases among children aged 0–17 years, depending on immunophenotypic and cytogenetic characteristics, age, sex and year of diagnosis; Arkhangelsk region, 2004–2018**

Показатель/Parameter	Кол-во больных (n=157)/ Number of patients (n=157)	Умерло/ Died	ОР <sup>1</sup> (95% ДИ)/ RR (95% CI)	P	ОР <sup>2</sup> (95% ДИ)/ RR (95% CI)	P
Возраст, лет <sup>3</sup> /Age, years						
0–4	68	24 (35,3 %)	1,0			
5–9	38	9 (23,7 %)	0,7 (0,3–1,4)	0,301		
10–14	33	8 (24,2 %)	0,7 (0,3–1,5)	0,345		
15–17	18	8 (44,4 %)	1,5 (0,7–3,2)	0,360		
Пол/Sex						
Женский/Female	66	21 (31,8 %)	1,0			
Мужской/Male	91	28 (30,8 %)	0,9 (0,5–1,6)	0,800		
Вариант ОЛ/AL type						
ОЛЛ В-линейный/ B-linear ALL	92	15 (16,3 %)	1,0		1,0	
ОЛЛ Т-линейный/ T-linear ALL	31	12 (38,7 %)	<b>2,8 (1,3–6,1)</b>	<b>0,007</b>	1,8 (0,8–4,1)	0,132
ОМЛ/AML	34	22 (64,7 %)	<b>6,0 (3,1–11,7)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,7 (2,9–11,2)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Хромосомные нарушения/Chromosomal abnormalities						
Нет/No	98	35 (35,7 %)	1,0		1,0	
Есть/Yes	59	14 (23,7 %)	0,6 (0,3–1,2)	0,130	0,8 (0,4–1,7)	0,635
Год постановки диагноза <sup>4</sup> The year a person was diagnosed <sup>4</sup>	157	49 (31,2 %)	<b>0,9 (0,8–0,9)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,9 (0,8–1,0)</b>	<b>0,005</b>

Примечание: <sup>1</sup> – относительный риск (ОР) по результатам одномерного регрессионного анализа; <sup>2</sup> – ОР по результатам многомерного регрессионного анализа с включением всех характеристик, имеющих связи с риском смерти на уровне p≤0,2 по результатам одномерного анализа; <sup>3</sup> – возраст больного на момент постановки диагноза ОЛ; <sup>4</sup> – календарный год как количественная переменная.

Note: <sup>1</sup> – relative risk (RR) based on the results of univariate regression analysis; <sup>2</sup> – OR based on the results of multivariate regression analysis with the inclusion of all characteristics that have links with the risk of death at the level of p≤0.2 according to the results of univariate analysis; <sup>3</sup> – at the age of the patient at the time of diagnosis of AL; <sup>4</sup> – calendar year as a quantitative variable.

ставляется целенаправленная идентификация клинически значимых генетических aberrаций [13]. Количественные аномалии в нашем исследовании были представлены только гиперплоидией. Среди структурных хромосомных аномалий больше всего случаев пришлось на t(12;21).

Одним из благоприятных прогностических факторов считается транслокация t(12;21). Эта транслокация обнаруживается у 25 % детей с пре-В-ОЛЛ [14]. Результаты нашего исследования также не противоречат общим тенденциям и составили 30 % всех случаев. Один пациент из данной группы имел отягощающий генетический фон – синдром Дауна и умер на этапе консолидации. Важно отметить, что у детей с синдромом Дауна чаще развивается тяжелая системная токсичность, такая как миелосупрессия, мукозит и гепатоксичность после воздействия антифолатного агента, что приводит к тяжелым инфекционным осложнениям [15].

Структурные хромосомные аномалии обнаруживаются чаще при острых лейкозах, перестройки обычно представлены транслокациями.

Выявление филадельфийской хромосомы при диагностике ОЛЛ делает прогноз течения заболевания как у взрослых, так и у детей крайне неблагоприятным. Наблюдается четкая зависимость частоты встречаемости Ph+ ОЛЛ от возраста. Разные авторы сходятся во мнении, что данная нозологическая форма редко встречается у детей (2–5 %), в то время как у взрослых ее частота достигает 25 % и более, увеличиваясь на 10 % каждую декаду жизни [16]. В нашем исследовании на данную транслокацию пришлось 6,5 %, средний возраст дебюта ОЛЛ пациентов составил 14,5 лет. Независимо от возраста, обнаружение филадельфийской хромосомы при ОЛЛ является фактором неблагоприятного прогноза. Результаты лечения детей изменились: в 1960 г. сообщалось о 5-летней выживаемости только 3 % детей; в 2008 г. N. Seibel в своем обзоре указывал, что 5-летняя выживаемость среди больных до 15 лет составляет 88 % [16]. Эти результаты достигнуты благодаря появлению новых лекарственных препаратов и внедрению режимов интенсивной терапии. На-

чало XXI века ознаменовалось внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы, применение которых радикально изменило результаты терапии. Первым из препаратов-ингибиторов ABL-тирозинкиназы был иматиниб (Гливек) [17]. К настоящему времени у 50 % наших пациентов этой группы, получавших терапию с иматинибом, достигнута сохранный ремиссия.

Перестройка 11q23 характерна для ОЛЛ у детей 1-го года жизни, в этом возрасте она встречается в 65 % случаев. Самой частой является транслокация t(4;11), несколько реже выявляются транслокации t(11;19) и t(9;11) [17]. В нашем исследовании на долю данной группы транслокаций пришлось 13 %. С возрастом частота их снижается, вероятность их обнаружения у подростков и взрослых составляет 1–2 и 4–9 % соответственно. Средний возраст данной группы составил 2,6 года.

Не все транслокации обладают благоприятным прогностическим признаком. Все хромосомные изменения, которые имеют отрицательное влияние на течение заболевания, также проявляли свое негативное влияние на прогноз.

С увеличением диагностических возможностей, улучшением качества и совершенствованием методов цитогенетического исследования в последние годы отмечается увеличение и количества выявленных хромосомных нарушений. Этому способствует также усовершенствование и индивидуализация терапевтических протоколов лечения, что ведет к увеличению выживаемости пациентов с хромосомными нарушениями. По результатам нескорректированного анализа (без учета года постановки диагноза) мы получили картину положительного влияния хромосомных нарушений на выживаемость. Но сомнительно, что это соответствует действительности. Ранее мы оговаривали, что с каждым последующим периодом наблюдения увеличивается количество выявляемых хромосомных нарушений ввиду улучшения качества методов цитогенетического исследования, а также увеличивается выживаемость ввиду увеличения терапевтических возможностей, коррекции протоколов лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность) в 2018 году. М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia (morbidity and mortality) in 2018. Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Турабов И.А. Онкологическая заболеваемость детского населения на европейском севере России. Детская онкология. 2003; 4: 29–36. [Turabov I.A. Oncological morbidity of children in the European North of Russia. Pediatric Oncology. 2003; 4: 29–36. (in Russian)].
3. Турабов И.А., Кудрявцев В.А., Кустышев И.Г., Денищikov Б.В. Онкологическая заболеваемость детей европейского Севера России (распространенность, структура). Экология человека. 1999; 2: 61–64. [Turabov I.A., Kudryavtsev V.A., Kustyshev I.G., Denshchikov B.V. Cancer incidence in children in the European North of Russia (prevalence, structure). Human Ecology. 1999; 2: 61–64. (in Russian)].
4. Турабов И.А., Кудрявцев А.В., Рыков М.Ю., Карпунов А.А., Уланова А.С. Онкологическая заболеваемость детей в Архангельской области и Ненецком автономном округе: экологическое исследование.

В результате этого наблюдалась интересная с методологической точки зрения ситуация при сравнении результатов расчёта грубого и скорректированного относительных рисков с помощью регрессионного анализа по Коксу. Зафиксированные в результатах одномерного анализа увеличение риска смерти при наличии Т-линейного ОЛЛ относительно В-линейного ОЛЛ и тенденция к снижению риска при наличии хромосомных изменений не проявились в результатах многомерного анализа, в который был включен год постановки диагноза. Это объясняется тем, что доля В-линейного ОЛЛ в общем количестве диагнозов ОЛЛ и фиксация хромосомных нарушений существенно возросли за счёт улучшения диагностики параллельно с повышением эффективности лечения. Исходя из этого, наблюдаемые в одномерном анализе более низкие риски смерти, связанные с В-линейным ОЛЛ и хромосомными изменениями, вероятно, являются не проявлением их характеристик, а следствием того, что они стали чаще диагностироваться тогда, когда диагностика и лечение стали более эффективными. Следовательно, отсутствие коррекции на год исследования могло бы привести к существенному искажению результатов исследования и к вытекающим из них неверным выводам.

#### Заключение

По данным исследования, структура ОЛ детской популяции по иммунофенотипической характеристике в Архангельской области не противоречит общероссийской. Представлено увеличение числа хромосомных нарушений в последние годы, протекающее на фоне повышения выживаемости пациентов. В структуре установленных хромосомных аномалий специфических отличий не выявлено. Определено незначительное повышение доли Филадельфийской хромосомы (по данным авторов, встречается до 5 %). Все хромосомные изменения, которые имеют отрицательное влияние на прогноз заболевания, также проявляли свое негативное влияние на терапию и прогноз. Наиболее высокие риски смерти среди больных ОЛ были определены у пациентов с ОМЛ.

Онкопедиатрия. 2019; 6(2): 70–77. [Turabov I.A., Kudryavtsev A.V., Rykov M.Yu., Karpunov A.A., Ulanova A.S. Oncological morbidity of children in the Arkhangelsk region and the Nenets Autonomous district: an ecological study. Oncoepidemiology. 2019; 6(2): 70–77. (in Russian)].

5. Руквицын О.А. Гематология: национальное руководство. М., 2015. 776 с. [Rukavitsyn O.A. Hematology: National Guide. Moscow, 2015. 776 p. (in Russian)].

6. 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. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008. 439 p.

7. Менткевич Г.Л., Маяковой С.А. Лейкозы у детей. М., 2009. 384 с. [Mentkevich G.L., Mayakova S.A. Leucosis in children. Moscow, 2009. 384 p. (in Russian)].

8. Маякова С.А., Немировченко В.С., Пона А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами. М., 2014. 9 с. [Mayakova S.A., Nemirovchenko V.S., Pona A.V. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of children with acute leukemia. Moscow, 2014. 9 p. (in Russian)].

9. Riley R.S., Massey D., Jackson-Cook C., Idowu M., Romagnoli G. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002; 16(2): 245–99, v. doi: 10.1016/s0889-8588(02)00004-7.

10. Amritha Malini G., Rajeevan K., Ajith Kumar V.T., Sathi P.P., Aravindan K.P. Clinical Significance of CD34 & CD10 Expression in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pathol Oncol.* 2017; 4(4): 564–569.

11. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология.* 2006; 1–2: 50–63. [Maschan M.A., Myakova N.V. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Oncohematology.* 2006; 1–2: 50–63. (in Russian)].

12. Мисурин А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых лимфобластных лейкозов. *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(3): 227–234. [Misyurin A.V. Cytogenetic and molecular genetic factors of acute lymphoblastic leukemia prognosis. *Clinical Oncogematology.* 2017; 10(3): 227–234. (in Russian)].

13. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации. Анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. *Онкопедиатрия.* 2017; 4(3): 159–177. [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Epidemiology of malignant neoplasms in children in the Russian Federation.

*Analysis of key indicators and ways to overcome statistical data defects. Oncoepidiatrya.* 2017; 4(3): 159–177. (in Russian)].

14. Xavier A.C., Taub J.W. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica.* 2010; 95(7): 1043–5. doi: 10.3324/haematol.2010.024968.

15. Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Мамонов В.Е., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией при резистентном течении острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза (обзор литературы и клинический случай). *Онкогематология.* 2017; 3(12): 41–49. [Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Gavrilina O.A., Sokolov A.N., Troitskaya V.V., Kuzmina L.A., Mamonov V.E., Galstyan G.M., Savchenko V.G. Toxicity and effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in combination with chemotherapy for resistant acute Ph-positive lymphoblastic leukemia (literature review and clinical case). *Oncohematology.* 2017; 3(12): 41–49. (in Russian)].

16. Seibel N.L. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008. 374–80. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.374.

17. Волкова М.А. Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз. *Онкогематология.* 2009; 2(1): 103–111. [Volkova M.A. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Oncohematology.* 2009; 2(1): 103–111. (in Russian)].

Поступила/Received 25.04.2020  
Принята в печать/Accepted 07.07.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Уланова Анна Сергеевна**, врач-детский онколог отделения химиотерапии опухолей, ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0000-0002-0326-6774.

**Кудрявцев Александр Валерьевич**, заведующий отделом инновационных программ центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 9296-2930. ORCID: 0000-0001-8902-8947.

**Турабова Анна Леонидовна**, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (г. Архангельск, Россия).

**Григорьева Наталья Александровна**, врач-детский онколог отделения химиотерапии опухолей, ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (г. Архангельск, Россия).

**Турабов Иван Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0000-0003-4047-406X.

**Рыков Максим Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7652-0122. Researcher ID (WOS): R-9768-2016. Author ID (Scopus): 57190262153. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Уланова Анна Сергеевна**: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

**Кудрявцев Александр Валерьевич**: статистическая обработка.

**Турабова Анна Леонидовна**: сбор и анализ данных.

**Григорьева Наталья Александровна**: сбор и анализ данных.

**Турабов Иван Александрович**: разработка концепции научной работы, редактирование черновика рукописи, написание рукописи.

**Рыков Максим Юрьевич**: 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

**Anna S. Ulanova**, MD, Pediatric Oncologist, Chemotherapy Department, Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0326-6774.

**Alexandr V. Kudryavtsev**, Head of the Department of Innovative Programs of the Central Research Laboratory, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8902-8947.

**Anna L. Turabova**, Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital (Arkhangelsk, Russia).

**Natalia A. Grigorieva**, MD, Pediatric Oncologist, Chemotherapy Department, Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital (Arkhangelsk, Russia).

**Ivan A. Turabov**, MD, DSc, Associate Professor, Head of Pediatric Surgery Department, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4047-406X.

**Maxim Yu. Rykov**, MD, DSc, Associate Professor, Oncology Department, Sechenov First Moscow State Medical University of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): R-9768-2016. Author ID (Scopus): 57190262153. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Anna S. Ulanova**: study conception and design, drafting of the manuscript.

**Alexandr V. Kudryavtsev**: statistical data analysis.

**Anna L. Turabova**: data collection and analysis.

**Natalia A. Grigorieva**: data collection and analysis.

**Ivan A. Turabov**: study conception, editing of the draft of the manuscript, writing of the manuscript.

**Maxim Yu. Rykov**: research supervision, critical revision for important intellectual content.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-22-28  
УДК: 616.71-006.6-073.756.8-078-08:615.2

Для цитирования: Табакаев С.А., Фролова И.Г., Анисеня И.И., Васильев Н.В., Богоутдинова А.В., Ситников П.К. Сравнительный анализ количественных данных компьютерной томографии и морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при лечении деносумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 22–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-22-28

For citation: Tabakaev S.A., Frolova I.G., Anisenya I.I., Vasiliev N.V., Bogoutdinova A.V., Sitnikov P.K. Comparative analysis of quantitative computed tomography data and histological findings in patients with giant cell bone tumor treated with denosumab. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 22–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-22-28

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ КОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕНОСУМАБОМ

С.А. Табакаев, И.Г. Фролова, И.И. Анисеня, Н.В. Васильев,  
А.В. Богоутдинова, П.К. Ситников

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: stas\_tab@bk.ru

### Аннотация

**Введение.** Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) выявляется в 4–9,5 % всех первичных костных опухолей и является наиболее частой доброкачественной первичной костной опухолью. До настоящего времени методом выбора в лечении ГКО считалось оперативное вмешательство. Однако в последние годы для лечения данной опухоли используют генноинженерный препарат – деносумаб, являющийся по механизму действия остеомоделирующим агентом. Наиболее объективным методом оценки эффективности проведенного лечения является морфологическое исследование операционного материала. Однако в определенных ситуациях необходимо иметь сведения об эффективности консервативной терапии на этапах ее реализации. **Цель исследования** – сопоставить выявленные при КТ-денситометрии изменения с данными морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при применении деносумаба. **Материал и методы.** В исследование включены 30 пациентов, в возрасте 28–59 лет, с морфологически верифицированным диагнозом гигантоклеточной опухоли, получивших комбинированное лечение таргетным препаратом деносумаб с последующей операцией в объеме различного вида резекций. Оценивались структура опухоли на этапах проведения терапии деносумабом, а также морфологические препараты после резекций. **Результаты.** Выявлена зависимость между результатами КТ-денситометрии и данными морфологического исследования операционного материала. **Выводы.** С помощью КТ-денситометрии возможно предсказать выраженность терапевтического патоморфоза.

**Ключевые слова:** гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, КТ-денситометрия, морфология.

# COMPARATIVE ANALYSIS OF QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY DATA AND HISTOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH GIANT CELL BONE TUMOR TREATED WITH DENOSUMAB

S.A. Tabakaev, I.G. Frolova, I.I. Anisenya, N.V. Vasiliev,  
A.V. Bogoutdinova, P.K. Sitnikov

Cancer Research Institute. Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: stas\_tab@bk.ru

## Abstract

**Background.** Giant cell tumor of bone (GCTB) is a common benign lesion accounting for 4–9.5 % of all primary bone tumors. Although surgery is considered the method of choice in the treatment of GCT, however, denosumab, a genetically engineered drug with a novel mechanism of action, has been recently used to treat GCTB. Histological examination of a surgical specimen is undoubtedly the most objective method for assessing the effectiveness of the treatment. However, in some cases it is necessary to assess the effectiveness of conservative therapy at the stages of its implementation. **The purpose of the study** was to compare CT-densitometry findings with histological findings in GCTB patients treated with denosumab. **Material and Methods.** The study included 30 patients aged from 28 to 59 years with histologically verified GCTB, who received targeted therapy with denosumab followed by surgery. The changes in tumor structure during denosumab therapy and surgical specimens of the tumor were assessed. **Results.** The relationship between the CT-densitometry findings and histopathological findings of surgical specimens was revealed in GCTB patients treated with denosumab. **Conclusion.** CT-densitometry findings were shown can be used to predict pathological response of the tumor to denosumab treatment.

**Key words:** giant cell tumor of bone, denosumab, CT-densitometry, histological examination.

## Введение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости является первичным костным новообразованием, которое в основном поражает молодых людей в возрасте 20–40 лет, это доброкачественные, но местно агрессивные опухоли, в некоторых случаях они имеют тенденцию к метастазированию. Гигантоклеточные опухоли составляют примерно 5 % всех новообразований костей и 20 % доброкачественных опухолей скелета [1–3].

Клиническая картина при ГКО неспецифична. Чаще всего заболевание манифестирует дискомфортом в области опухолевого поражения, с течением времени присоединяется болевой синдром, связанный с нагрузкой. В отсутствие адекватного лечения клиническая симптоматика прогрессирует, присоединяются боли в покое и ночные боли. Также появление болевого синдрома связано с патологическим переломом. Контрактуры сустава при расположении опухоли возле суставного конца кости, как правило, не возникает, ограничение подвижности связано с болевым синдромом. Биологические особенности опухоли обусловлены тем, что ткань новообразования хорошо васкуляризирована. Кроме обычного сосудистого кровотока имеется эмбриональная перфузия, поэтому отдельные клетки легко попадают в кровоток. Этим, вероятно, обусловлены частое рецидивирование и воз-

можность метастазирования. Также наблюдается малигнизация гигантоклеточной опухоли кости типичного строения на фоне местных рецидивов и в том числе после проведения лучевой терапии. Рецидивы встречаются практически у трети пациентов [4].

Гистологически при ГКО выявляется пролиферация от круглых до овальных, многоугольных или удлиненных мононуклеарных клеток, выявляемых одновременно с многочисленными крупными остеокластоподобными гигантскими клетками, которые имеют от 50 до 100 ядер. Гигантские клетки имеют центрально расположенные ядра и широкий тонкий периферический ободок ацидофильной цитоплазмы. Считается, что они возникают из стромальных клеток мононуклеарного ряда. Митозы могут присутствовать, однако атипичные митозы могут говорить о трансформации в злокачественную, богатую гигантскими клетками саркому [5].

Основной метод лечения – хирургический в виде различных вариантов резекций с замещением дефекта пластическими материалами и эндопротезами. Выбор между различными видами сохранных резекций и расширенными сегментарными резекциями является постоянной проблемой ортопедической онкологии [6–9]. В последнее время для лечения ГКО появился новый генноинженерный препарат – деносумаб, который обла-

дает способностью замедлить прогрессирование опухолевого процесса. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2k), обладающее высокой специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и тем самым препятствующее активации ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. В результате деносумаб ингибирует созревание, активацию и продолжительность существования остеокластов, тем самым уменьшая костную резорбцию и увеличивая массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости [10, 11].

Оптимальная продолжительность лечения остеомоделирующими агентами, которым является деносумаб, пока окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений терапии или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Вместе с тем не рекомендуется использовать биохимические маркеры костного метаболизма в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения [12].

**Цель исследования** – сопоставить изменения, выявленные при КТ-денситометрии, с данными морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при применении деносумаба.

### Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с гигантоклеточной опухолью, в возрасте 28–59 лет ( $42,2 \pm 2,7$  года), из них мужчин – 12 (40 %), женщин – 18 (60 %). Во всех случаях получена морфологическая верификация диагноза. Больные получали комбинированное лечение деносумабом с последующим хирургическим вмешательством в объеме различного вида резекций.

В процессе терапии деносумабом структура опухоли оценивалась при компьютерной томографии на следующих этапах лечения: до начала курса, через 3 и через 6 введений препарата. Спиральная компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе «Somatom Emotion 6» по программе спирального сканирования с тол-

щиной реконструируемого среза 2,5 мм. Каждый сканируемый участок исследовался в костном и мягкотканом окне. Анализ полученных результатов осуществлялся 2 способами: визуальным и денситометрическим. Визуально анализировалась локализация опухолевого очага в кости, размеры, контуры. Денситометрический анализ для количественной оценки эффекта лечения проводился по данным КТ с оценкой показателей плотностных характеристик опухоли и окружающей костной ткани, оценивали средние значения абсолютной плотности (M) в единицах Хаунсфилда с учетом изменения среднего отклонения плотности (SD). В качестве референсных показателей использованы данные исследования аналогичной зоны и аналогичных точек здоровой конечности путем измерения плотности всей кости в аксиальной проекции без кортикального слоя. Зоной исследования был средний отдел опухоли. Путем построения закрытых многоугольников ROI была исследована плотность и ее среднее отклонение внутри многоугольника на указанном уровне опухоли, а также денситометрические показатели здорового сегмента кости, соответствующего зоне поражения (рис. 1).

На основании полученных данных определялся «индекс относительной плотности опухоли» в виде отношения денситометрической плотности опухоли к плотности здоровой кости:

$$k=A/B,$$

где  $k$  – «индекс относительной плотности опухоли»,  $A$  – среднее значение абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда опухоли,  $B$  – среднее значение абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда здоровой кости без включения кортикального слоя. За единицу в данном случае брали значение плотности здоровой кости на аналогичном уровне исследования.

Для оценки динамики изменения структуры опухоли на этапах лечения были рассчитаны темпы прироста средних значений плотности ( $T_{\text{псво}} = X_n/X_{n-1} - 1$ ) и среднего отклонения ( $T_{\text{псво}} = Y_n/Y_{n-1} - 1$ ), где  $T$  – темп прироста,  $X_n$  и  $Y_n$  – данные плотности (X) и среднего отклонения плотности (Y)

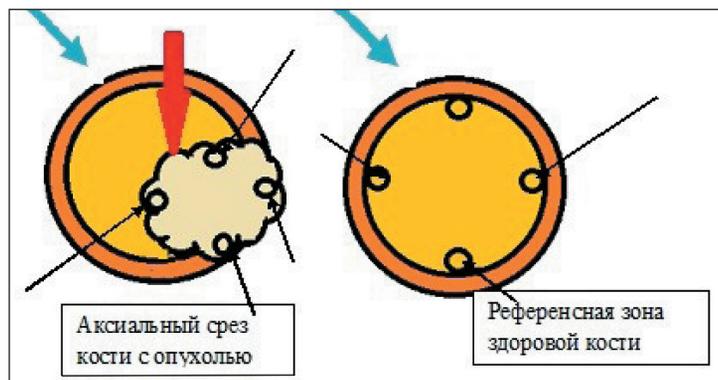


Рис. 1. Черными стрелками отмечены опорные точки для построения закрытых многоугольников. Красной стрелкой обозначена зона склероза, синей стрелкой – кортикальный слой кости  
Fig. 1. The black arrows mark the anchor points for the construction of closed polygons. The red arrow indicates the area of sclerosis, blue arrow indicates cortical bone



Рис. 2. СКТ. ГКО дистального эпиметафиза лучевой кости до лечения (а) и после шести введений деносумаба (б)  
Fig. 2. CT-scan. GCT of the distal radial epimetaphysis before treatment (a) and after six injections of denosumab (b)

исследуемого курса применения препарата,  $X_{n-1}$  и  $Y_{n-1}$  – данные плотности и среднего отклонения плотности предыдущего курса.

Для оценки морфологических изменений использовались данные биопсийного материала до применения препарата, а также операционного материала с оценкой удельного соотношения выявленных элементов в препарате. В операционном материале брали один срез толщиной 1–1,5 см в плоскости максимального размера, соответствующий изучаемому при компьютерной томографии. В каждом сегменте определяли соотношение резидуальных «живых» клеток опухоли, костной ткани, рыхлой соединительной ткани, воспалительного компонента, некроза.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0». Так как не определялось согласия с нормальным законом распределения, в выборках использовались непараметрические критерии (критерий знаков, критерий Вилкоксона и критерий Фридмана для анализа зависимых переменных, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Качественная характеристика тесноты связи коэффициента ранговой корреляции ( $r$ ) оценивалась по шкале Чеддока. При этом значение коэффициента менее 0,25 расценивалось как наличие слабой связи, от 0,25 до 0,75 определяло умеренную связь, более 0,75 – сильную. Данные значения шкалы определялись по модулю. Если  $r > 0$ , то связь расценивалась как прямая, если  $r < 0$ , то как обратная. Различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проанализированы данные компьютерной томографии 30 пациентов с гигантоклеточной

опухолью кости, получавших комбинированное лечение, включавшее таргетный препарат деносумаб. Распределение опухоли относительно локализации в скелете выглядело следующим образом: дистальные отделы лучевой кости – 12 (40 %), область коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные отделы большеберцовой кости) – 15 (50 %), дистальные отделы большеберцовой кости, таранная кость, 2-я пястная кость – по 1 (вместе 10 %). Патологический перелом наблюдался у 5 (16,7 %) пациентов.

При визуальной оценке опухоли участок поражения кости во всех случаях был представлен литической опухолью ячеисто-трабекулярного характера с неровными контурами, с наличием внекостного мягкотканого компонента разной степени выраженности. Целостность кортикального слоя была нарушена во всех случаях в различной степени выраженности. Размеры участка поражения в аксиальной проекции колебались от 35 мм до 68 мм по наибольшей из осей опухоли.

На этапах применения деносумаба отмечено нарастание неоднородности участка поражения кости за счет появления оссификатов различных размеров у 10 (33,3 %) пациентов, а также усиление проявления ячеистости внутренней структуры, выявленной изначально у 20 (66,7 %) больных. Во всех случаях определялась деформация пораженного сегмента кости, появление склеротического контура, ограничивающего опухоль от окружающих мягких тканей (рис. 2).

Морфологическая оценка проводилась по схеме Хувоса (1977) для определения степени патоморфоза остеосаркомы. В данной схеме предусматривается четыре степени патоморфоза, где Grade 1 – нет эффекта, Grade 2 – наличие 6–49 % резидуальных опухолевых клеток, Grade 3 – на-

**Результаты денситометрического анализа и морфологического исследования пациентов с ГКО**  
**Results of densitometric analysis and histological examination of patients with GCS**

Пациент/ Patient	Пол/ Gender	Возраст/ Age	6M	k6M	Стадия/ Grade	Соотношение элементов в морфологическом препарате/ The ratio of elements in the surgical specimen			
						Опухолевые клетки/ Tumor cells	Кость/ Bone	Соединитель- ная ткань/ Connective tissue	Некроз/ Necrosis
1	m	56	86,4	0,69	3	1	0,33	0,41	0,26
2	f	44	374,3	2,28	4	0	0,5	0,4	0,1
3	f	31	186,2	1,14	4	0	0,47	0,37	0,16
4	f	36	186,3	1,33	4	0	0,46	0,38	0,16
5	f	30	146,8	1,09	4	0	0,38	0,37	0,25
6	f	58	236,9	1,5	4	0	0,5	0,4	0,1
7	f	58	179,6	1,13	4	0	0,5	0,4	0,1
8	m	37	212,8	1,52	4	0	0,5	0,4	0,1
9	f	28	508,7	3,08	4	0	0,5	0,4	0,1
10	m	43	196,4	1,32	4	0	0,5	0,4	0,1
11	m	41	153,5	0,99	4	0	0,42	0,43	0,15
12	f	58	163,2	1,16	3	1	0,38	0,46	0,16
13	m	29	66,5	0,47	3	1	0,31	0,37	0,27
14	f	33	90,6	0,59	3	1	0,34	0,34	0,27
15	m	59	139,5	0,98	4	0	0,43	0,39	0,18

Примечание: 6M – среднее значение плотности опухоли после 6 введений препарата, k6M – индекс относительной плотности опухоли после 6 введений препарата.

Notes: 6M – the mean value of the tumor density after 6 injections of denosumab, k6M – the index of the relative tumor density after 6 injections of denosumab.

личие жизнеспособной опухоли  $\leq 5\%$ , Grade 4 – без жизнеспособной опухоли [13]. У 22 (73,3 %) пациентов определялась степень патоморфоза Grade 4, у 8 (26,7 %) больных – Grade 3.

Также учитывалось удельное соотношение других элементов, выявленных в препарате. Были выявлены рыхлая соединительная ткань, костная ткань, воспалительный компонент, некроз. Рыхлая соединительная ткань представляла собой слабо полиморфные клетки эпителиоидного и веретеновидного типа с гипохромным ядром, с ядрышком, с неширокой светлой или бледно-эозинофильной цитоплазмой, образующие пучковые, вихревые, солидные структуры, лежащие в умеренном рыхлом матриксе с многочисленными очаговыми лимфоидно-плазмочитарными инфильтратами, с очаговыми кровоизлияниями, с очаговыми скоплениями ксантомных клеток, с очаговыми включениями жировой ткани. Количество рыхлой соединительной ткани в препарате варьировало от 37 до 42 %. Костная ткань была представлена двумя типами: незрелая костная ткань губчатого типа, соединительная ткань с незначительным содержанием незрелого костного компонента. В препарате костная ткань занимала от 30 до 50 %. Также при исследовании выявлялся некроз в 10–30 % препарата.

Зависимость количественных данных об элементах в морфологическом препарате и денситометрических показателей исследовалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

При этом определялась сильная прямая связь со средним значением плотности после 6 введений препарата ( $r=0,922$ ), а также с индексом относительной плотности опухоли после 6 введений ( $r=0,875$ ) (таблица). Кроме того, выявлено, что чем выше показатели среднего значения плотности и индекса относительной плотности опухоли, тем больший процент костной ткани определяется в препарате. При оценке данных изменений относительно пола отмечалась несколько большая зависимость у мужчин ( $r=0,945$  – у мужчин против  $r=0,773$  – у женщин).

Также выявлена сильная обратная связь между количественными показателями костной ткани и некроза в гистологическом препарате ( $r=-0,965$ ). Количественные данные о некрозе имели обратную связь с показателями среднего значения плотности, среднего отклонения плотности и индекса относительной плотности опухоли с увеличением этой зависимости на этапах терапии и выражением более сильной корреляции после 6 курсов для среднего значения плотности и индекса относительной плотности опухоли –  $-0,896$  и  $-0,871$  соответственно. При анализе данных относительно пола пациентов также выявлена более сильная связь между показателями у мужчин.

При анализе показателей среднего значения плотности и индекса относительной плотности опухоли после 6 курсов терапии деносуабом и отдельных случаев наличия опухолевых клеток в морфологиче-

ском препарате, что позволяло трактовать степень патоморфоза как Grade 3, использовались медианы и квартили. Так, при наличии опухолевых клеток показатель среднего значения плотности составил 87,8 (78,3; 112,4), индекс относительной плотности опухоли – 0,65 (0,53; 0,82). В остальных случаях, когда опухолевых клеток не было найдено, среднее значение плотности было 190,9 (161,8; 230,6), индекс относительной плотности опухоли – 1,31 (1,13; 1,5). Это может означать, что при средней плотности опухоли, больше или равной 161,8 единицы Хаунсфилда, можно, с большей долей вероятности, предполагать отсутствие опухолевых клеток в морфологическом препарате после 6 курсов введения деносумаба. При значении индекса относительной плотности опухоли менее 0,82 высока вероятность наличия резидуальных опухолевых клеток. При

значении данного индекса больше 1,13 не исключена возможность отсутствия опухолевых клеток.

### Заключение

Компьютерная томография позволяет оценивать динамику изменений участка поражения кости гигантоклеточной опухолью под воздействием таргетного препарата деносумаб. Учитывая изменения денситометрических показателей опухоли и рассчитанных индексов, можно предсказать выраженность терапевтического патоморфоза. Наиболее значимыми КТ-показателями были костная ткань и некроз, среди денситометрических показателей наиболее значимыми для оценки вероятности наличия резидуальных опухолевых клеток оказались среднее значение плотности и индекс относительной плотности опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huh A., Vilelli N., Martinez D., Ting J., Bhiray R., Payner T.D., Kulwin C.G. Denosumab Treatment for a Residual Giant Cell Tumor of the Clivus: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2018 Oct; 118: 98–101. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.242.
- Bachini P., Bertoni F., Boulytcheva I. Differential diagnosis of giant cell-containing bone lesions. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors.* 2013; 3: 31–38.
- Oktay K., Guzel E., Simsek S., Guzel A. Giant cell tumor of the eleventh thoracic vertebra in a pediatric patient: an interesting case report and comprehensive literature review. *Childs Nerv Syst.* 2019 Mar; 35(3): 553–557. doi: 10.1007/s00381-018-3980-x.
- Дианов С.В. Адьювантное криодействие в лечении гигантоклеточной опухоли кости. *Травматология и ортопедия России.* 2018; 24(1): 8–17. [Dianov S.V. Adjuvant cryotherapy in the surgical treatment of giant cell bone tumor. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018; 24(1): 8–17. (in Russian)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-8-17.
- Amanatullah D.F., Clark T.R., Lopez M.J., Borys D., Tamurian R.M. Giant cell tumor of bone. *Orthopedics.* 2014 Feb; 37(2): 112–20. doi: 10.3928/01477447-20140124-08.
- Балберкин А.В., Шавырин Д.А. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей костей области коленного сустава (обзор литературы). *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2013; (1): 15–23. [Balberkin A.K.I., Shavirin D.A. Clinics, diagnostic and surgical treatment of tumors of bones, forming knee joint (literature review). *Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors.* 2013; (1): 15–23. (in Russian)].
- Тихилов Р.М., Пташников Д.А., Михайлов И.М., Засульский Ф.Ю., Григорьев П.В. Оперативное лечение больных с гигантоклеточной опухолью костей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017; 6(1): 5–11. [Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A., Mikailov I.M., Zaslusky F.Yu., Grigoryev P.V. Surgical treatment for giant cell tumor of the bones. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017; 6(1): 5–11. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog2017615-11.
- Таджибаев А.А., Гафур-Ахунув М.А. Оптимизация методов хирургического лечения при гигантоклеточной опухоли трубчатых костей. *Евразийский онкологический журнал.* 2015; 4(7): 52–59. [Tojibayev A., Gafur-Akhunov M. Optimization of surgical treatment methods of giant cell tumor of long bones. *Eurasian Journal of Oncology.* 2015; 4(7): 52–59. (in Russian)].
- Терсков А.Ю., Иванов В.В., Николаенко А.Н. Наша тактика в диагностике и лечении больных с гигантоклеточными опухолями костей. *Гений ортопедии.* 2013; (2): 67–71. [Terskov A.Yu., Ivanov V.V., Nikolaenko A.N. Our tactics in diagnostics and treatment of patients with giant-cell tumors of bones. *Genij Ortopedii.* 2013; (2): 67–71. (in Russian)].
- Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53(4): 397–402. [Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Changes of clinical and radiographic parameters during denosumab therapy in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids: preliminary results. *Rheumatology Science and Practice.* 2015; 53(4): 397–402. (in Russian)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-397-402.
- Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зувев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 3(2): 51–59. [Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology.* 2015; 3(2): 51–59. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
- Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2017; 7: 3s2: 477–485. [Manzyuk L.V., Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I., Semiglazova T.Yu. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Malignant Tumors: Practical Recommendations from RUSSCO.* 2017; 7: 3s2: 477–485. (in Russian)].
- Huvos A.G., Rosen G., Marcove R.C. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med.* 1977 Jan; 101(1): 14–8.

Поступила/Received 02.09.2020  
Принята в печать/Accepted 08.10.2020

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Табакеев Станислав Алексеевич**, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: stas\_tab@bk.ru. SPIN-код: 4508-5411. AuthorID (РИНЦ): 1002175. ORCID: 0000-0002-1427-0162. Author ID (Scopus): 89609295899.

**Фролова Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. AuthorID (РИНЦ): 463121. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

**Анисеня Илья Иванович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3003-8744. AuthorID (РИНЦ): 560291. ORCID: 0000-0003-3882-4665. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381.

**Васильев Николай Вольтович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1627-5226. AuthorID (РИНЦ): 560293. ORCID: 0000-0002-4066-2688. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276.

**Богоутдинова Анна Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6120-7933. AuthorID (РИНЦ): 56290.

**Ситников Павел Константинович**, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5945-0701. AuthorID (РИНЦ): 1005215.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Табакоев Станислав Алексеевич**: разработка концепции научной работы, литературный обзор, статистическая обработка, написание черновика, работа с рисунками.

**Фролова Ирина Георгиевна**: литературный обзор, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Анисеня Илья Иванович**: сбор и обработка материала, критический пересмотр статьи.

**Васильев Николай Вольтович**: сбор и обработка материала.

**Богоутдинова Анна Владимировна**: сбор и обработка материала.

**Ситников Павел Константинович**: сбор и обработка материала.

#### *Финансирование*

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Stanislav A. Tabakaev**, MD, Junior Researcher, Department of Radiation Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1427-0162. Author ID (Scopus): 89609295899.

**Irina G. Frolova**, MD, DSc, Professor, Head of Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

**Ilya I. Anisenya**, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3882-4665. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381.

**Nicolay V. Vasilyev**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4066-2688. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276.

**Anna V. Bogoutdinova**, MD, PhD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Pavel K. Sitnikov**, MD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Stanislav A. Tabakaev**: study conception and design, literature review, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Irina G. Frolova**: literature review, critical revision of manuscript for important intellectual content.

**Ilya I. Anisenya**: data collection and interpretation, critical revision of manuscript for important intellectual content.

**Nicolay V. Vasilyev**: collection, analysis and interpretation of data.

**Anna V. Bogoutdinova**: collection, analysis and interpretation of data.

**Pavel K. Sitnikov**: collection, analysis and interpretation of data.

#### *Funding*

*This study required no funding.*

#### *Conflict of interest*

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: Раджапова М.У., Гулидов И.А., Севрюков Ф.Е., Мардынский Ю.С., Панасейкин Ю.А., Семенов А.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта с использованием гиперфракционирования дозы облучения. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 29–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-29-36

For citation: Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Mardynsky Yu.S., Panaseykin Yu.A., Semenov A.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Chemoradiotherapy for oral cancer using hyperfractionated radiation schedule. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 29–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-29-36

## ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

М.У. Раджапова, И.А. Гулидов, Ф.Е. Севрюков, Ю.С. Мардынский,  
Ю.А. Панасейкин, А.В. Семенов, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – оценка эффективности и токсичности одновременной химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки полости рта с использованием ускоренного гиперфракционирования дозы облучения. **Материал и методы.** Клинические наблюдения представлены 79 пациентами, проходившими лучевую терапию на облучательных установках «Терабалт» в режиме ускоренного гиперфракционирования с одновременным проведением 2 циклов полихимиотерапии по схеме РФ. Дневная доза 2,5 Гр была разделена на две фракции: 1,0 Гр и 1,5 Гр, которые подводились с 5–6-часовым интервалом ежедневно 5 раз в нед до суммарной очаговой дозы 60,0 Гр и 50,0 Гр на зоны высокого и низкого риска соответственно. **Результаты.** Полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация выявлены в 63,3 %, 35,4 %, 1,3 % случаев соответственно. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в целом в группе составила 54,5 % и 50,4 % соответственно. В подгруппе больных со стадиями опухоли Т3–4 пятилетняя общая выживаемость составила 50,8 %, безрецидивная – 47,2 %. Тяжелые мукозиты (III степени) выявлены у 36,7 % больных. В зоне облучения на кожных покровах у 85 % пациентов отмечались лучевые реакции, которые были оценены как кожная токсичность первой степени. Остеорадионекрозы нижней челюсти развились в 8,9 % случаев. Все пациенты, включенные в исследование, завершили запланированный курс химиолучевого лечения. **Заключение.** Одновременная химиолучевая терапия с ускоренным гиперфракционированием дозы облучения 1,0 Гр + 1,5 Гр может рассматриваться как эффективный вариант противоопухолевой терапии при выборе оптимальной тактики лечения больных раком органов полости рта при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству.

**Ключевые слова:** химиолучевая терапия, рак полости рта, гиперфракционирование, выживаемость, токсичность.

## CHEMORADIOTHERAPY FOR ORAL CANCER USING HYPERFRACTIONATED RADIATION SCHEDULE

M.U. Radzhapova, I.A. Gulidov, F.E. Sevryukov, Yu.S. Mardynsky,  
Yu.A. Panaseykin, A.V. Semenov, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia  
Russia, 249036, Obninsk, Koroliova Street, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

### Abstract

**Purpose:** to assess the efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionation in the treatment of oral cancer. **Material and Methods.** A total of 79 patients with oral cancer were enrolled in this study. Accelerated hyperfractionated radiation therapy was administered using terabalt unit concurrently with two cycles of PF chemotherapy. The daily dose of 2.5 Gy was divided into two fractions of 1.0 Gy and 1.5 Gy which were delivered to high- and low-risk areas with 5–6-hour-interval between each treatment, 5 days per week to a total dose of 60.0 Gy and 50.0 Gy, respectively. **Results.** Complete response, partial response and stable disease were achieved in 63.3 %, 35.4 % and 1.3 % of cases, respectively. The five-year overall and relapse-free survival rates for the entire group of patients were 54.5 % and 50.4 %, respectively. In the subgroup of patients with T3–4 stage tumors, the five-year overall survival rate was 50.8 %, and the five-year relapse-free survival rate was 47.2 %. Severe oral mucositis (grade 3) was noted in 36.7 % of patients. Grade 1 dermal toxicity was observed in 85 % of patients who experienced radiation-induced skin reactions. In 8.9 % of patients, osteoradionecrosis of the mandible occurred. All the patients included in the study completed the course of chemoradiotherapy as planned. **Conclusion.** Concurrent chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionation (1.0 Gy + 1.5 Gy) appears to be an effective treatment option for oral cavity cancer patients in whom surgery is contraindicated.

**Key words:** chemoradiotherapy, oral cavity cancer, hyperfractionation, survival, toxicity.

### Введение

Рак слизистой оболочки органов полости рта диагностируется во всем мире примерно у 350 000 пациентов ежегодно и составляет 5 % от всех злокачественных новообразований, выявленных в Европе и США [1]. В России за последнее десятилетие отмечается тенденция к увеличению заболеваемости данной патологией. Так, абсолютное число впервые установленных диагнозов в 2008 и 2018 гг. составило 6 942 и 9 739 случаев соответственно. При этом наблюдается увеличение частоты заболевания у молодых людей, у лиц с низким уровнем риска и у некурящих [2].

Первичной терапией рака органов полости рта является хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией (лучевое лечение, системная терапия) при наличии неблагоприятных факторов риска локорегионарного рецидива [3]. Однако у части больных имеются противопоказания к хирургическому лечению в связи с распространенным опухолевым процессом, наличием сопутствующей патологии, а также учитывается предпочтение пациента. В этом случае альтернативным методом является лучевая терапия. На наш взгляд, оптимизация лучевого лечения этой группы больных возможна путем применения нестандартных режимов фракционирования дозы облучения, а также за счет использования современной системной терапии. Метаанализы

рандомизированных исследований подтвердили преимущество модифицированных режимов лучевой терапии относительно традиционного фракционирования дозы облучения и химиолучевой терапии по сравнению с самостоятельной лучевой терапией плоскоклеточного рака головы и шеи [4–6]. В то же время выбор оптимальных схем нетрадиционного фракционирования лучевого лечения в сочетании с химиотерапией до настоящего времени остается открытым. Поэтому изучение данной проблемы является актуальным. Накопленный в МРНЦ имени А.Ф. Цыба опыт нетрадиционного фракционирования химиолучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи свидетельствует о перспективности нестандартного облучения при данной патологии с учетом радиобиологических особенностей опухоли [7–9].

**Целью исследования** явилась оценка эффективности и токсичности лечения рака слизистой оболочки полости рта с использованием одно-временной химиолучевой терапии с ускоренным гиперфракционированием дозы облучения.

### Материал и методы

Работа выполнена с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований. Обязательным условием включения в исследование являлось наличие оформленного информированного согласия.

Таблица/Table

**Характеристика пациентов по TNM, стадии и локализации опухоли**  
**Characteristics of patients according to the TNM classification, tumor stage and location**

Показатели/Parameters	Число больных (n=79)/ Number of patients (n=79)
T2	24 (30,4 %)
T3	23 (29,1 %)
T4	32 (40,5 %)
N0	50 (63,3 %)
N1–3	29 (36,7 %)
Стадия II/Stage II	21 (26,6 %)
Стадия III/Stage III	16 (20,3 %)
Стадия IV/Stage IV	42 (53,1 %)
Язык/Tongue	35 (44,3 %)
Дно полости рта/ Floor of the mouth	36 (45,6 %)
Альвеолярный отросток нижней челюсти, щека/ Mandibular alveolar process, cheek	8 (10,1 %)

Клинические наблюдения представлены 79 пациентами с морфологически подтвержденным диагнозом первичного рака слизистой оболочки органов полости рта, которые были включены в проспективное контролируемое исследование (таблица). У всех больных диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Средний возраст пациентов составил  $63,1 \pm 8,5$  года (35–83 года). Определение степени распространенности злокачественного процесса и стадийности опухолевого поражения проводили согласно Международной классификации опухолей по системе TNM (AJCC 7-е изд. 2010 г.). Оценка общего состояния проводилась по шкале Карновского. В исследование были включены пациенты с индексом Карновского не менее 70 баллов.

Всем пациентам проводилась одновременная химиолучевая терапия по радикальной программе. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) осуществлялась на облучательных установках «Терабалт» с использованием объемного планирования (3D). Топометрическая подготовка пациентов для планирования ДЛТ проводилась на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм с использованием индивидуальных фиксирующих приспособлений (подголовник, термомаска). Лучевая терапия осуществлялась в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы облучения (УГФ). При этом дневная доза 2,5 Гр была разделена на две фракции 1,0 Гр и 1,5 Гр, которые подводились с 5–6-часовым интервалом ежедневно 5 раз в нед до суммарной очаговой дозы 60,0 Гр и 50,0 Гр на зоны высокого и низкого риска соответственно. В схему системной полихимиотерапии (ПХТ) входили два

препарата – цисплатин (100 мг/м<sup>2</sup>) и 5-фторурацил (1000 мг/м<sup>2</sup>), ПХТ проводили 1 раз в 3 нед.

Вынужденный перерыв в лечении (не более 12 дней) допускался при развитии тяжелых острых лучевых реакций со стороны слизистой оболочки, препятствующих проведению непрерывного курса ДЛТ. Острая токсичность могла спровоцировать обострение сопутствующих соматических заболеваний и привести к ухудшению общего состояния пациента, что также учитывалось при решении вопроса о перерыве. По завершении лечения все больные находились под динамическим наблюдением.

Оценку токсичности терапии осуществляли в соответствии со шкалой EORTC/RTOG. Ответ опухоли оценивали согласно критериям RECIST (версия 1.1, 2009). Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 10. При анализе количественных показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Анализ выживаемости осуществляли по методу Каплана – Мейера.

### Результаты

После химиолучевой терапии с УГФ полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация выявлены у 50 (63,3 %), у 28 (35,4 %) и у 1 (1,3 %) больного соответственно. Индекс Карновского после проведенной терапии оставался в пределах не менее 70 баллов.

Медиана наблюдения за выжившими больными равнялась 65 мес. Общая 1-, 2-, 3-, 4-, 5-летняя выживаемость составила 83,5; 66,4; 57,9; 54,5 и 54,5 % соответственно (рис. 1). Отметим, что в первые два года после лечения выживаемость пациентов резко падает. В последующие годы такого снижения выживаемости не отмечается, и к пятилетнему сроку наблюдения более 50 % больных живы. При анализе безрецидивной выживаемости показано, что на протяжении первого года после лечения практически у 40 % больных развиваются рецидивы, и ее показатель равняется 63,3 %. Далее годовая безрецидивная 2-, 3-, 4-, 5-летняя выживаемость остается на уровне 55,8; 53,7; 52,1 и 50,4 % соответственно (рис. 2).

Известно, что основную проблему лечения рака полости рта представляют пациенты со стадиями опухоли T3–4. Поэтому нами была проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости на протяжении пятилетнего срока наблюдения у этой категории больных. У данной категории больных в первые два года отмечается резкое снижение общей выживаемости – 78,2 % и 57,9 %. В дальнейшем не отмечается столь резкого ее падения, показатели 3-, 4-, 5-летней выживаемости равняются 53,2; 50,8 и 50,8 % соответственно (рис. 3). Мировой опыт показывает, что рецидивы опухоли возникают в

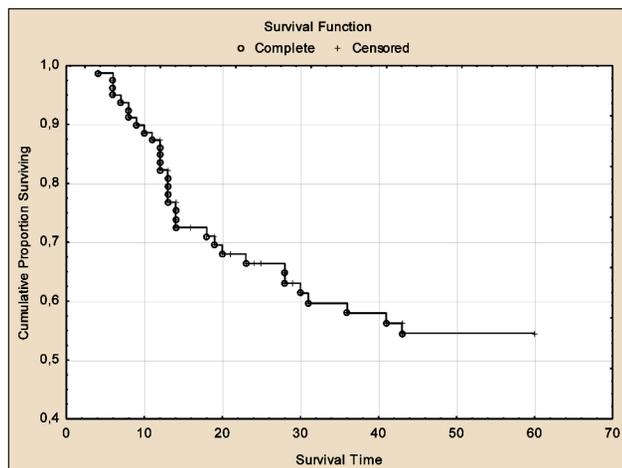


Рис. 1. Кривая общей пятилетней выживаемости по Каплан – Мейеру в целом в группе после химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы  
 Fig. 1. Kaplan – Meier curve of the five-year overall survival rates for the entire group of patients after chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionation

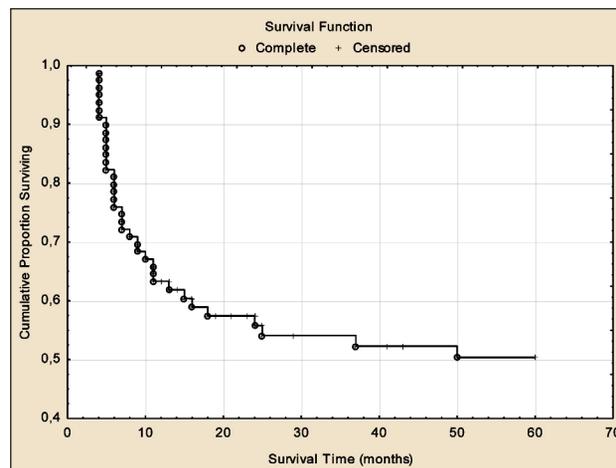


Рис. 2. Кривая безрецидивной пятилетней выживаемости по Каплан – Мейеру в целом в группе после химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы  
 Fig. 2. Kaplan – Meier curve of the five-year relapse-free survival rates for the entire group of patients after chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionation

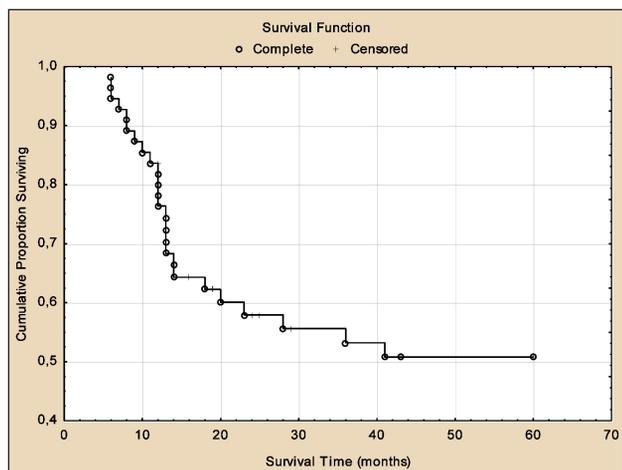


Рис. 3. Кривая общей пятилетней выживаемости больных со стадиями опухоли Т3–4 по Каплан – Мейеру после химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы  
 Fig. 3. Kaplan – Meier curve of the five-year overall survival rates in patients with T3–4 stage tumors after chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionation

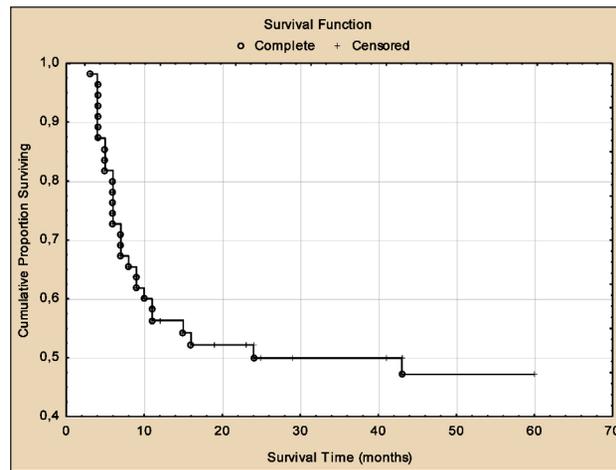


Рис. 4. Кривая безрецидивной пятилетней выживаемости больных со стадиями опухоли Т3–4 по Каплан – Мейеру после химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы  
 Fig. 4. Kaplan – Meier curve of the five-year relapse-free survival rates in patients with T3–4 stage tumors after chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionation

основном в первые два года после лечения. В нашем исследовании также отмечается резкий скачок падения безрецидивной выживаемости пациентов в первые два года наблюдения. Так, безрецидивная 1-, 2-, 3-, 4-, 5-летняя выживаемость больных со стадиями опухоли Т3–4 составила 56,4, 49,9, 49,9, 47,2 и 47,2 % соответственно (рис. 4).

Ранним токсическим осложнением химиолучевой терапии больных раком полости рта являются острые лучевые реакции на слизистых оболочках, развитие которых может препятствовать завершению запланированного курса лучевой терапии. По данным различных авторов, частота возникновения

тяжелых мукозитов при данном лечении достигает 70 % [10]. Поэтому оценка этого осложнения являлась первостепенной и проведена у всех пациентов. В процессе химиолучевой терапии с УГФ дозы тяжелые мукозиты (III степени) развились в 29 (36,7 %), II степени – в 50 (63,3 %) случаях. Симптомы мукозита у большинства больных купировались через 3–4 нед после проведенной терапии. У отдельных пациентов для купирования данного осложнения потребовалось более 4 нед. В зоне полей облучения на кожных покровах у большинства пациентов (85 %) отмечались лучевые реакции, которые были оценены как кожная

токсичность первой степени. Симптомы данной патологии проходили в течение 3–4 нед. Наиболее серьезным поздним постлучевым повреждением у больных раком органов полости рта являются остеорадионекрозы нижней челюсти, частота которых в нашем исследовании составила 8,9 %.

### Обсуждение

Результаты исследования показывают, что одновременная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы 1,0 Гр + 1,5 Гр является эффективным методом лечения больных раком органов полости рта в клинической ситуации, когда в качестве первичной терапии хирургическое лечение невозможно. После проведенной терапии полная и частичная регрессия опухоли наблюдалась у 98,7 % больных. Также достигнут удовлетворительный терапевтический результат. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в целом в группе составила 54,5 % и 50,4 % соответственно. В подгруппе больных со стадиями опухоли Т3–4 общая 5-летняя выживаемость составила 50,8 %, безрецидивная – 47,2 %.

Следует отметить тот факт, что в литературе представлены противоречивые результаты относительно отдаленной эффективности самостоятельной химиолучевой терапии у данной категории больных. В некоторых ретроспективных исследованиях сообщается об общей пятилетней выживаемости больных раком органов полости рта после химиолучевой терапии в диапазоне 15–33% [11–14]. В то же время есть данные об общей 5-летней выживаемости пациентов с этой патологией после химиолучевого лечения, равной 40 % и 56 % [15, 16]. В отдельных работах приводятся более высокие значения данного показателя – 63,2 % и 65,9 % [17, 18]. Также высокие результаты приведены в одном из исследований, где сообщается об общей пятилетней выживаемости больных раком полости рта после химиолучевой терапии, равной 76 % [19]. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных раком полости рта после химиолучевой терапии, по данным различных авторов, варьируют от 22 до 55 % [13, 15, 16]. Большой разброс в показателях отдаленной выживаемости у разных авторов, по-видимому, связан с небольшим количеством наблюдений в ряде исследований, различными лечебными подходами и различным клиническим составом пациентов. Тем не менее все авторы едины во мнении, что первичная химиолучевая терапия является оптимальным методом при выборе тактики лечения больных раком органов полости рта, когда хирургическое вмешательство неприемлемо.

Однако неотъемлемой частью химиолучевого лечения является токсичность в процессе терапии и в отдаленном периоде после нее. Собственный опыт свидетельствует о том, что степень токсичности химиолучевой терапии можно уменьшить путем выбора оптимальных режимов гиперфракционирования дозы облучения [8]. В настоящем исследовании была использована методика облучения с разделением дневной дозы (2,5 Гр) на две фракции – 1,0 Гр и 1,5 Гр с 5–6-часовым интервалом. При использовании данного режима фракционирования дозы переносимость химиолучевой терапии оказалась удовлетворительной. Частота тяжелых мукозитов (III степени) составила 36,7 %, что меньше значений, приводимых другими авторами – 49–67 % [11, 20]. Все пациенты завершили запланированный курс химиолучевого лечения по радикальной программе на фоне терапии сопровождения. Кроме того, УГФ позволяет сократить пребывание пациента в стационаре до 4–5 нед по сравнению со стандартным фракционированием дозы облучения (2 Гр за фракцию, 6–7 нед).

Для больных раком органов полости рта наиболее тяжелым поздним осложнением химиолучевого лечения являются остеорадионекрозы нижней челюсти [21]. В нашем исследовании данное осложнение возникло в различные сроки после химиолучевой терапии у 8,9 % больных, что потребовало консервативного или хирургического лечения. Рядом авторов сообщается о данном осложнении после химиолучевой терапии рака полости рта в 14–18 % случаях [15, 17, 19], а в одном исследовании частота остеорадионекрозов нижней челюсти составила 20,7 % [18].

### Заключение

Одновременная химиолучевая терапия с ускоренным гиперфракционированием дозы облучения 1,0 Гр + 1,5 Гр является лечебной альтернативой для больных раком органов полости рта при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству. Она может рассматриваться как эффективный вариант противоопухолевой терапии при выборе оптимальной тактики лечения определенной группы пациентов с раком органов полости рта. Кроме того, данный метод позволяет сократить пребывание пациента в стационаре до 4–5 нед по сравнению со стандартным фракционированием дозы облучения (2 Гр за фракцию, 6–7 нед).

*Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [22–24].*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 2. 2019. [Internet]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf) (cited 29.04.2020)
4. Lacas B., Bourhis J., Overgaard J., Zhang Q., Grégoire V., Nankivell M., Zackrisson B., Szutkowski Z., Suwiński R., Poulsen M., O'Sullivan B., Corvò R., Laskar S.G., Fallai C., Yamazaki H., Dobrowsky W., Cho K.H., Beadle B., Langendijk J.A., Viegas C.M.P., Hay J., Lotayef M., Parmar M.K.B., Aupérin A., van Herpen C., Maingon P., Trotti A.M., Grau C., Pignon J.P., Blanchard P.; MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18(9): 1221–1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
5. Blanchard P., Landais C., Lacas B., Petit C., Bourhis J., Pignon J.P. SP-010: Update of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC). *Radiother Oncol.* 2017; 122(1): 9. doi: 10.1016/S0167-8140(17)30291-8.
6. Szturz P., Wouters K., Kiyota N., Tahara M., Prabhash K., Noronha V., Adelstein D., Vermorken J.B. Altered fractionation radiotherapy combined with concurrent low-dose or high-dose cisplatin in head and neck cancer: A systematic review of literature and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018 Jan; 76: 52–60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.025.
7. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А., Гулидов И.А., Орлова А.В. Консервативное термохимиолучевое лечение местнораспространенного рака гортани. Вопросы онкологии. 2013; 59(5): 571–574. [Kurpeshov O.K., Andreev V.G., Pankratov V.A., Gulidov I.A., Orlova A.V. Conservative thermochemoradiation therapy of locally advanced laryngeal cancer. *Problems in Oncology.* 2013; 59(5): 571574. (in Russian)].
8. Раджапова М.В., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Семин Д.Ю. Ускоренное гиперфракционирование дневной дозы облучения в схеме химиолучевого лечения больных раком ротоглотки и полости рта. Сибирский онкологический журнал. 2015; 14(4): 19–26. [Radzharova M.U., Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Semin D.Yu. Accelerated hyperfractionated day dose chart chemoradiation treatment of patients with cancer of oropharynx and oral cavity. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 14(4): 19–26. (in Russian)].
9. Раджапова М.В., Гулидов И.А., Севрюков Ф.Е., Гордон К.Б., Семенов А.В. Краткосрочные результаты химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки ротоглотки с использованием ускоренного гиперфракционирования дозы облучения. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(6): 18–24. [Radzharova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Gordon K.B., Semenov A.V. Short-term outcomes of chemoradiotherapy using accelerated hypofractionation for the treatment of cancer of the oropharyngeal mucosa. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(6): 18–24. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-18-24.
10. Anderson C.M., Sonis S.T., Lee C.M., Adkins D., Allen B.G., Sun W., Agarwala S.S., Venigalla M.L., Chen Y., Zhen W., Mould D.R., Holmlund J.T., Brill J.M., Buatti J.M. Phase 1b/2a Trial of the Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients With Oral Cavity or Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Feb 1; 100(2): 427–435. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.019.
11. Sher D.J., Thotakura V., Balboni T.A., Norris C.M.Jr., Haddad R.I., Posner M.R., Lorch J., Goguen L.A., Annino D.J., Tishler R.B. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15; 81(4): e215–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.023.
12. Gore S.M., Crombie A.K., Batstone M.D., Clark J.R. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015 Apr; 37(4): 518–23. doi: 10.1002/hed.23626.
13. Elbers J.B.W., Al-Mamgani A., Paping D., van den Brekel M.W.M., Józwiak K., de Boer J.P., Karakullukcu B., Verheij M., Zuur C.L. Definitive (chemo)radiotherapy is a curative alternative for standard of care in advanced stage squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2017 Dec; 75: 163–168. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.006.
14. Tangthongkum M., Kirtsreesakul V., Supanimitjaroenporn P., Leelasawatsuk P. Treatment outcome of advance staged oral cavity cancer: concurrent chemoradiotherapy compared with primary surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274(6): 2567–72. doi: 10.1007/s00405-017-4540-9.
15. Cohen E.E., Baru J., Huo D., Haraf D.J., Crowley M., Witt M.E., Blair E.A., Weichselbaum R.R., Rosen F., Vokes E.E., Stenson K. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck.* 2009 Aug; 31(8): 1013–21. doi: 10.1002/hed.21062.
16. McDowell L., Collins M., Kleid S., Rischin D., Corry J. T4 squamous cell carcinoma of the oral tongue without mandibular involvement: surgery or chemoradiotherapy? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Feb; 117(2): 163–9. doi: 10.1016/j.oooo.2013.09.005.
17. Stenson K.M., Kunnavakkam R., Cohen E.E., Portugal L.D., Blair E., Haraf D.J., Salama J., Vokes E.E. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope.* 2010; 120(1): 93–9. doi: 10.1002/lary.20716.
18. Foster C.C., Melotek J.M., Brisson R.J., Seiwert T.Y., Cohen E.E.W., Stenson K.M., Blair E.A., Portugal L., Gooi Z., Agrawal N., Vokes E.E., Haraf D.J. Definitive chemoradiation for locally-advanced oral cavity cancer: A 20-year experience. *Oral Oncol.* 2018; 80: 16–22. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.008.
19. Pederson A.W., Salama J.K., Witt M.E., Stenson K.M., Blair E.A., Vokes E.E., Haraf D.J. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for organ preservation of locoregionally advanced oral cavity cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011 Aug; 34(4): 356–61. doi: 10.1097/COC.0b013e3181e8420b.
20. Henke M., Alfonsi M., Foa P., Giralt J., Bardet E., Cerezo L., Salzwimmer M., Lizambri R., Emmerson L., Chen M.G., Berger D. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul; 29(20): 2815–20. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4103.
21. Owosho A.A., Tsai C.J., Lee R.S., Freymiller H., Kadempour A., Varthi S., Sax A.Z., Rosen E.B., Yom S.K., Randazzo J., Drill E., Riedel E., Patel S., Lee N.Y., Huryn J.M., Estilo C.L. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017 Jan; 64: 44–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.015.
22. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk.* 2017; 26(2): 26–40. (in Russian)].
23. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Корнев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I). *Biomedical Photonics.* 2019; 8(1): 52–62. [Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatyanova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S. The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics.* 2019; 8(1): 52–62. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62.
24. Каприн А.Д., Смирнов В.П., Иванов С.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Денисенко М.В., Семенова Н.М., Корнев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Южаков В.В., Корякин С.Н., Сухова Т.Е., Гафаров М.М., Огданская К.В., Романко Ю.С. К 115-летию отечественной радиологии. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. *Biomedical Photonics.* 2019; 8(2): 47–50. [Kaprin A.D., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatyanova A.S., Babayeva Yu.V., Denisenko M.V., Semenova N.M., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko Ye.V., Yuzhakov V.V., Koryakin S.N., Sukhova T.Ye., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Romanko Yu.S. To the 115th anniversary of Russian radiology. The history of the development of radiation therapy: radiation diagnosis in the MRRC them A.F. Tsyb. *Biomedical Photonics.* 2019; 8(2): 47–50. (in Russian)].

Поступила/Received 29.04.2020  
Принята в печать/Accepted 12.05.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Раджапова Мария Уруновна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: mradzh@mrc.obninsk.ru. SPIN-код: 4127-7361. AuthorID (РИНЦ): 696495.

**Гулидов Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. AuthorID (РИНЦ): 597359.

**Севрюков Феликс Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевого и хирургического лечения злобулеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9689-0400. AuthorID (РИНЦ): 857000. ORCID: 0000-0002-9756-6275.

**Мардынский Юрий Станиславович**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, главный научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3393-8914. AuthorID (РИНЦ): 161732.

**Панасейкин Юрий Александрович**, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 7581-0055. AuthorID (РИНЦ): 898681. ORCID: 0000-0003-4537-0534.

**Семенов Алексей Владимирович**, младший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3901-1289. AuthorID (РИНЦ): 926728.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4264-5167. AuthorID (РИНЦ): 710405. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Раджапова Мария Уруновна**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Гулидов Игорь Александрович**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Севрюков Феликс Евгеньевич**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Мардынский Юрий Станиславович**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Панасейкин Юрий Александрович**: анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Семенов Алексей Владимирович**: анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Иванов Сергей Анатольевич**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Каприн Андрей Дмитриевич**: 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

**Maria U. Radzhapova**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: mradzh@mrc.obninsk.ru.

**Igor A. Gulidov**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

**Felix E. Sevryukov**, MD, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Therapy of Head and Neck Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9756-6275.

**Yury S. Mardynsky**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

**Jury A. Panaseykin**, MD, Researcher, Department of Radiosurgical Therapy with *Encapsulated* Radionuclides, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4537-0534.

**Alexey V. Semenov**, Junior Researcher, Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

**Sergej A. Ivanov**, MD, DSc, Professor, Director of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrey D. Kaprin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Center of Radiology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Maria U. Radzhapova**: concept development, study design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Igor A. Gulidov**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Felix E. Sevryukov**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Yury S. Mardynsky**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Jury A. Panaseykin**: data analysis and interpretation, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

**Alexey V. Semenov**: data analysis and interpretation, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

**Sergey A. Ivanov**: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

**Andrey D. Kaprin**: 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: Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Оганесян А.П., Проценко С.А., Берштейн Л.М. Повреждение ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, выявленное методом «комет», как возможный показатель чувствительности меланомы к иммунотерапии ниволумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 37–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-37-45

For citation: Tsyrlina E.V., Poroshina T.E., Oganesyanyan A.P., Protsenko S.A., Berstein L.M. Peripheral blood mononuclear DNA damage identified by the «Comet» method, as a possible indicator of sensitivity of melanoma to immunotherapy with nivolumab. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 37–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-37-45

## ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ВЫЯВЛЕННОЕ МЕТОДОМ «КОМЕТ», КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕЛАНОМЫ К ИММУНОТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

**Е.В. Цырлина, Т.Е. Порошина, А.П. Оганесян, С.А. Проценко,  
Л.М. Берштейн**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова», г. Санкт-Петербург, Россия  
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.  
E-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

### Аннотация

**Цель исследования** – оценить возможность применения степени повреждения ДНК в мононуклеарных клетках крови пациентов с метастатической меланомой в качестве критерия оценки эффективности проводимой терапии. **Материал и методы.** На 10 пациентах с прогрессирующим метастатическим типом меланомы методом «комет» исследована степень повреждения ДНК в мононуклеарных клетках крови до начала и через 3–4 мес терапии Ниволумабом. **Результаты.** Показано, что до начала лечения у пациентов в сопоставлении с группой сравнения без онкопатологии отмечается более высокий уровень повреждения ДНК в мононуклеарных клетках крови. Этот уровень существенно понижается в случае достижения стабилизации или полного регресса опухолевого процесса, но изменяется менее значительно или увеличивается при признаках прогрессирования опухоли на фоне терапии. **Заключение.** Не исключено, что исходный уровень и динамика изменения повреждения ДНК в мононуклеарных клетках крови у пациентов с меланомой может служить критерием в определении чувствительности опухоли к иммунотерапии при использовании не только Ниволумаба, но и других препаратов этого ряда.

**Ключевые слова:** меланома, повреждение ДНК, мононуклеарные клетки, метод «комет», Ниволумаб.

## PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR DNA DAMAGE IDENTIFIED BY THE «COMET» METHOD, AS A POSSIBLE INDICATOR OF SENSITIVITY OF MELANOMA TO IMMUNOTHERAPY WITH NIVOLUMAB

**E.V. Tsyrlina, T.E. Poroshina, A.P. Oganesyanyan, S.A. Protsenko, L.M. Berstein**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
68, Leningradskaya Street, Pesochny, 197758, St. Petersburg, Russia.  
E-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

## Abstract

**Purpose of the study:** to assess whether the determination of the grade of DNA damage in the blood lymphocytes of patients with metastatic melanoma can be a criterion for assessing the effectiveness of therapy. **Material and Methods.** The grade of DNA damage in blood mononuclear cells was studied using the comet assay in 10 patients with progressive metastatic melanoma before therapy with Nivolumab and 3–4 months after Nivolumab therapy. **Results.** It was revealed that prior to treatment the level of DNA damage in blood mononuclears was higher in patients with melanoma than in controls (healthy subjects). This level significantly decreased when stable disease or complete regression were reached, while it changed less significantly or increased in cases with disease progression. **Conclusion.** The initial level and changes in lymphocyte DNA damage in patients with melanoma can serve as a criterion for assessing tumor response to immunotherapy with Nivolumab.

**Key words:** melanoma, DNA damage, mononuclears, «comet» method, Nivolumab.

## Введение

Развитие опухоли вызывает целый ряд изменений в регуляторных системах организма, что иногда приводит к появлению признаков, которые могут быть использованы как критерии в оценке агрессивности опухолевого процесса, сопротивления его прогрессированию и, что немаловажно, эффективности проводимого лечения. В качестве одного из таких критериев предположительно может рассматриваться степень повреждения ДНК как в опухолевых клетках, так и в мононуклеарных клетках крови. Как известно, повреждения ДНК возникают под действием различных физических, химических и биологических факторов [1]. С другой стороны, накапливаются данные о том, что выявляемая степень повреждения ДНК может косвенно характеризовать как выраженность риска возникновения опухоли [2], так и то состояние клеток и тканей организма, которое развивается при применении специфической противоопухолевой терапии [3, 4]. Наконец, повреждения ДНК являются важным инициирующим событием в канцерогенезе. В качестве примера можно сослаться на работу S. Mourret et al. [5], в которой на основании того факта, что в меланоцитах повреждения ДНК под влиянием оксидативного стресса и ультрафиолетового облучения возникают с большей выраженностью, чем при тех же условиях в кератоцитах, высказывается мысль, что именно эти события могут лежать в основе развития меланомы под влиянием солнечного излучения.

Само присутствие в организме опухоли также может влиять на степень повреждения ДНК. Причем процессы повреждения и репарации ДНК обнаруживаются не только на уровне соматических клеток, но и в циркулирующих в крови мононуклеарных клетках. Так, повреждение ДНК, выявленное методом Comet в культуре лейкоцитов, полученных от пациентов с меланомой, было более выраженным, чем в мононуклеарных клетках здоровых людей [6]. Возрастание уровня повреждения ДНК в лимфоцитах крови описано у первичных больных с опухолями головы и шеи [7], раком легкого [8], а при воздействии на тестируемые клетки

ультрафиолетом – при раке толстой кишки и меланоме [9]. Показано также, что степень повреждения ДНК коррелирует со стадией опухолевого процесса и прогнозом течения заболевания при раке мочевого пузыря [10] и с глубиной инвазии рака тела матки [11]. В качестве примера влияния опухоли на состояние ДНК в мононуклеарных клетках крови можно отметить и тот факт, что чем ниже были исходные показатели повреждения ДНК, тем более благоприятным оказывалось течение опухолевого процесса. Так, у больных герминогенными опухолями при низких показателях повреждения ДНК лимфоцитов имели место достоверно лучший прогноз, а также большая средняя продолжительность жизни и безрецидивный период [12].

Кроме того, существует зависимость между степенью повреждения ДНК и ответом опухоли на проводимую химиотерапию. В отношении пациентов с меланомой показано, что больные, у которых на начальном этапе и через 30 дней после введения противоопухолевых препаратов (ингарон, ломустин, дакарбазин и цисплатин) была отмечена высокая степень вторичной деградации двухцепочечной-ДНК (ds-ДНК) лимфоцитов, имели частично положительный ответ (по выражению авторов) на проводимую терапию [13], что подтверждает возможность использования подобных подходов с целью оценки чувствительности к назначаемому лечению.

Определить степень повреждения ДНК в циркулирующих за пределами опухоли клетках возможно с помощью уже упоминавшегося метода «комет» [14, 15]. Он позволяет оценить результат воздействия терапии на новообразование не только по тому, как применяемые препараты действуют непосредственно на опухолевые клетки, но и на основании того, какие изменения отмечаются при этом в нормальных клетках и тканях, допуская, что подобные изменения могут соответствовать событиям, происходящим на уровне опухолевого процесса [16].

Можно предполагать, что уменьшение размеров новообразования на фоне терапии способно сопровождаться снижением показателей системного

повреждения ДНК, что в итоге может быть использовано в качестве критерия чувствительности данной опухоли к проводимому лечению. Не исключено, соответственно, что этот параметр может оказаться полезным в оценке как повреждающих, так и репарационных сигналов и изменений, возникающих в организме под влиянием противоопухолевой терапии [6].

Среди факторов, связанных с опухолью, которые сопутствуют повреждению ДНК, может быть названа мембранная гамма-глутамил трансфераза (ГГТ), активация которой за счет продукции реактивных соединений кислорода связана, с одной стороны, с опухолевой прогрессией и развитием резистентности к противоопухолевой терапии, а, с другой – способствует геномной нестабильности. В качестве примера, высокий уровень ГГТ активности в клетках меланомы коррелирует с возрастанием в них повреждений ДНК [17].

Меланома относится к числу агрессивно протекающих злокачественных опухолей с низкой чувствительностью к применяемым методам лечения. После появления метастазов традиционная химиотерапия только в 15–23 % случаев приводит к развитию непродолжительной стабилизации [18]. Более эффективным в лечении меланомы оказалось применение таргетной иммунотерапии, в частности препарата Ниволумаб (Nivolumab, Опдиво®), который блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) [19] и, как оказалось, способен продлевать общую выживаемость и безрецидивный период пациентов с метастатической формой меланомы [20].

Повышению эффективности терапии больных меланомой могут служить как обновление спектра терапевтических подходов, так и продолжение поиска критериев, отражающих индивидуальную чувствительность опухоли к повреждающим воздействиям. Считается, что такие клинические данные, как величина опухолевого узла, глубина инвазии, наличие изъязвления, не всегда коррелируют с результатом лечения. Важными параметрами в определении эффективности таргетной терапии являются молекулярно-генетические особенности опухоли. В отношении меланомы к числу таких параметров можно отнести наличие мутаций генов BRAF и NRAS. В частности, обсуждается их роль в прогрессировании опухоли и чувствительности к терапии [21, 22]. Показано, что присутствие в опухоли BRAF-мутации коррелирует с эффективностью терапии меланомы верурафенибом [23, 24], что в совокупности с приведенными выше сведениями указывает на желательность привлечения с той же целью дополнительных лабораторных тестов.

**Целью исследования** явились изучение степени повреждения ДНК в мононуклеарных клетках крови пациентов с метастатической меланомой до

и на фоне лечения Ниволумабом и сопоставление полученных данных с ответом на проводимую иммунотерапию. Следует отметить, что ответ на лечение Ниволумабом, по данным объединенного анализа, проведенного J. Larkin et al. [25], составил 34,6 % (95 % CI, 28,3–41,3) у пациентов с отсутствием мутации BRAF и 29,7 % (95 % CI, 19,7–41,5) при ее наличии, не выявив заметных различий между сравниваемыми группами. Как следствие, с учетом сказанного ранее, заслуживающим внимания представлялось сопоставление чувствительности меланомы к Ниволумабу с показателем степени повреждения ДНК, оцененной методом «комет». Исследование комет принадлежит к числу оптимальных тестов для выявления повреждений ДНК [1], причем Comet assay позволяет выявлять повреждения и разрывы ДНК, в том числе и в клетках меланомы [26].

### Материал и методы

В работу были включены 10 больных меланомой и 32 здоровых человека сравнимого возраста. Все пациенты имели опухоли T1c-2-3a-4bN0-2-3M0-1c с метастазами в регионарных лимфатических узлах, легких и головном мозге (табл. 1). Пациенты получали лечение в отделении химиотерапии и инновационных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» препаратом Ниволумаб (Опдиво<sup>®</sup>) в дозе 3 мг/кг веса, который вводился внутривенно капельно в течение 60 мин один раз в 2 нед. Препарат был предоставлен фармкомпанией в рамках расширенного доступа. Пациенты и здоровые лица, включенные в исследование, подписывали информированное согласие, исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова».

У всех лиц, включенных в исследование, определяли параметры, характеризующие ДНК комет в мононуклеарных клетках периферической крови. У пациентов это исследование проводили дважды: перед началом терапии Ниволумабом и через 3–4 мес от начала его применения перед очередным введением препарата. Для получения фракции мононуклеарных клеток кровь, взятую в пробирки с ЭДТА, наслаивали на градиент плотности фиколла/верографина (1,077 г/мл), затем пробирки центрифугировали 30 мин при скорости 1200 об/мин; после центрифугирования клетки отмывали три раза физраствором с 0,001 М фосфатным буфером. Для исследования повреждения ДНК использовали протокол метода, описанный V.J. McKelvey-Martin et al. [27]. Метод основан на лизисе клеток в щелочной среде с последующим электрофорезом в постоянном электрическом поле и окрашиванием препаратов флуоресцентным красителем (в нашем исследовании – DAPI). Под микроскопом клетки представлены в виде электрофоретического следа фрагментов ДНК, получившего название «кометы» по своему внешнему виду. Длина следа

фрагментов и доля ДНК в хвосте «кометы» связаны со степенью повреждения ДНК клетки. Форма и размеры клеток оценивались визуально в процессе микроскопии и затем обсчитывались по программе CASPS (Comet Score, TriTek Corp., USA). Исследовалось по 100 клеток, в которых определялось среднее значение показателя длины головы (хвоста) кометы. В индивидуальных клетках определялись следующие показатели: длина всей клетки «кометы» (данные не представлены), диаметр или длина головы «кометы» (данные не представлены), длина хвоста «кометы», % ДНК в хвосте, момент хвоста «кометы». Отметим, что момент хвоста «кометы» рассматривается как один из наиболее

чувствительных параметров, характеризующих повреждение ДНК [1, 28]. Также вычислялся процент клеток с повреждениями (% «комет»), причем «кометой», по нашим предварительным расчетам, считается клетка, в хвосте которой содержится  $\geq 4,5$  % ДНК. Данные по динамике изменения степени повреждения ДНК в мононуклеарных клетках крови сопоставляли с клиническим эффектом терапии Ниволумабом, оцененным по системе RECIST 1.1, irRC.

Статистический анализ производился с помощью пакета программ Statistica 12. При оценке показателей с помощью описательной статистики было выявлено отклонение от нормального рас-

Таблица 1/Table 1

**Характеристика пациентов с меланомой, получавших терапию Ниволумабом, и здоровых лиц (группы сравнения)**

**Characteristics of melanoma patients treated with Nivolumab and healthy subjects (comparison groups)**

Пациент, № (пол)/ Patient, № (sex)	Возраст, годы/ Age, years	Стадия опухоли/ Tumor stage	Предшествующая терапия/ Previous therapy
1 (м/м)	60	TxN3M1?	Дакарбазин/Dakarbazine; Паклитаксел/Paclitaxel; Карбоплатин/Carboplatin
2 (ж/ф)	38	T3aN3M1c	Хирургия/Surgery Ипилимумаб/Ipilimumab; T-VEC
3 (м/м)	47	T3aN0M0	Хирургия/Surgery
4 (м/м)	58	T3aN3M1c	Интерферон/Interferon; Дакарбазин/Dakarbazine; Ипилимумаб/Ipilimumab
5 (м/м)	57	T1cN0M0	Лучевая терапия/Radiation therapy
6 (м/м)	68	TxNxM1c	Дакарбазин, мелатонин/ Dacarbazine, melatonin
7 (м/м)	37	T2N0M0	Дакарбазин/Dakarbazine; Темозоламид/Temozolomide
8 (ж/ф)	68	T1xN2bM0	Хирургия/Surgery Дакарбазин/Dakarbazine; Ипилимумаб/Ipilimumab
9 (м/м)	68	T4bN3M0	Хирургия/Surgery Дакарбазин/Dakarbazine
10 (ж/ф)	68	T4bN0M0	Хирургия/Surgery Навельбин/Navelbin
Пациенты/ Patients (n=10)	56,9 ± 3,4		
Группа сравнения/ Comparison groups (n=32)	57,2 ± 1,3		

Таблица 2/Table 2

**Показатели повреждения ДНК, выявленные методом исследования «комет» в мононуклеарных клетках периферической крови, у здоровых лиц и у пациентов с меланомой (медиана и квартили)**  
**Parameters of DNA damage revealed by the method of studying «comets» in mononuclear cells of peripheral blood of healthy individuals and in patients with melanoma (median and quartels)**

Группы/ Groups	Длина хвоста кометы (пиксели)/ Comet tail length (pixels)	Момент хвоста кометы (усл.ед)/ Comet tail moment (conventional units)	% комет/ % of comets
Больные меланомой/ Patients with melanoma	9,18 (4,8, 42,4)	1,29 (0,13, 12,0)	22,0 (8,0, 42,0)
Контроль/Controls	5,493 (1,3, 13,1)	1,72 (0,4, 5,1)	9,0 (2,5, 15,0)
p	0,1139		0,0135

пределения. В связи с этим данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. В дополнение был произведен анализ с использованием критериев Манна – Уитни и Вилкоксона.

**Результаты**

Все пациенты, которые были включены в данное исследование, имели вариант меланомы с признаками распространения процесса (табл. 1). До начала терапии Ниволумабом у пациентов с меланомой отмечено большее количество мононуклеарных клеток крови, образующих кометы, при сопоставлении с показателями, полученными в группе сравнения (здоровыми людьми). Как можно видеть, более высоким, чем в «группе сравнения» (табл. 2), у пациентов с меланомой был только процент комет ( $p < 0,02$ ), в то время как длина хвоста «кометы», % ДНК и момент хвоста были сравнимы.

Кроме того, обнаружилось, что возраст у больных со стабилизацией и регрессом процесса на фоне лечения Ниволумабом был несколько ниже, чем в группе, где терапия Ниволумабом не дала эффекта –  $52,0 \pm 9,30$  года и  $61,8 \pm 13,86$  года

соответственно ( $p < 0,23$ ). Однако он не достигал статистической достоверности как между этими подгруппами, так и по сравнению с группой контроля и в дальнейшем не учитывался.

По нашим наблюдениям, терапия Ниволумабом у 5 из 10 пациентов привела к развитию в 2 случаях полного регресса, в 3 – к стабилизации опухолевого процесса, у 5 других больных была неэффективна. Независимо от стадии опухолевого процесса у пациентов, которые отреагировали на проведенное лечение позитивно, отмечено снижение более 50 % практически всех анализируемых параметров, характеризующих повреждение ДНК (в 17 измерениях из 20). Стоит отметить, что только один показатель, а именно длина хвоста кометы, у пациентки 4 не изменился, но это значение исходно было низким (табл. 3). Повышение показателей повреждения ДНК в этой группе не отмечено ни у одного пациента. Более того, обращают на себя внимание низкие исходные данные длины и момента хвоста кометы у больных с более благоприятным течением заболевания. Такой тенденции не наблюдалось, если на фоне терапии Ниволумабом продолжалось прогрессирование опухолевого про-

Таблица 3/Table 3

**Показатели повреждения ДНК, выявленные методом исследования «комет» в мононуклеарных клетках периферической крови, у пациентов с меланомой на фоне терапии ниволумабом (индивидуальные данные, медианы и квартили)**

**Parameters of DNA damage revealed by the study of «comets» in mononuclear cells of peripheral blood in patients with melanoma during therapy with nivolumab (individual data, medians and quartels)**

Пациент/Patient №	Длина головы кометы (пиксели*)/ Comet head length (pixels *)			Длина хвоста кометы (пиксели)/ Comet tail length (pixels)			Момент хвоста (усл. ед.)/ Tail moment (conventional units)			% комет/ % of cemets			Эффект терапии/ Therapy response
	I	II	%	I	II	%	I	II	%	I	II	%	
	1	85,52	81,23	-5	6,21	4,09	-34	0,135	0,037	-72,6	16	1,5	
2	81,81	69,15	-15	8,25	1,19	-85,6	0,3	0,045	-85	17	2	-88	ПР/CR
3	76,07	68,02	-10,6	4,81	0,85	-82	0,009	0,008	-11	3	1	-66	ПР/CR
4	86,95	65,32	-24,8	1,14	1,14	0	0,38	0,028	-92	8	3	-62	Ст/SD
5	109,94	53,78	-51	78,04	4,93	-93,7	41,97	0,082	-99	63	4	-94	Ст/SD
Me	85,52	68,02		6,21	1,19		0,30	0,037		16,0			
(Iq, hq)	(81,8; 86,9)	(65,32; 69,1)		(4,81; 8,25)	(1,14; 4,09)		(0,13; 0,38)	(0,03; 0,04)		(8,0; 17,0)	2,0	(1,5; 3,0)	
6	97,08	111,75	+15	42,41	71,25	+68	12,06	37,61	+200	36	5	-86	П/П
7	75,18	97,13	+29	21,22	12,30	-42	9,839	5,15	-47,6	42	46	+104	П/П
8	81,64	73,39	-10	10,12	4,07	-59,8	2,195	3,87	+76	27	13	-52	П/П
9	104,86	84,91	-19	57,87	13,33	-77	19,277	0,48	-97	78	28	-64	П/П
10	74,84			1,039			0,085			5			П/П
Me	81,64	91,02		21,22	12,8		9,84	4,51		36,0	20,5		
(Iq, hq)	(75,18; 97,08)	(79,1; 104,4)		(19,12; 42,4)	(8,18; 42,3)		(2,2; 12,0)	(2,17; 21,4)		(27,0; 42)	(9,0; 37,0)		

Примечание: ПР – полная регрессия; Ст – стабилизация, П – прогрессирование, \* Пиксель – наименьший логический элемент двухмерного цифрового изображения, I – до начала терапии ниволумабом, II – через 34 мес от начала терапии ниволумабом, \* – % изменения показателя на фоне терапии.

Note: CR – complete regression, SD – stable disease, P – progression, \* Pixel – the smallest logical element of a two-dimensional digital image, I – before the start of nivolumab therapy, II – 3–4 months after the start of nivolumab therapy, \* – % change in the indicator during therapy.

цесса. В этой группе на высоком уровне оставались практически все параметры (длина хвоста кометы, % ДНК, % комет и момент хвоста). Из 16 показателей, характеризующих метод комет, у пациентов с прогрессирующим процессом на фоне лечения снизились на 50 % только 5, а в 4 случаях они даже выросли (табл. 3). Причем отмеченное снижение было менее выраженным, чем в первой группе, в которой лечение было эффективным.

При сравнении показателей, характеризующих степень повреждения ДНК у пациентов, ответивших (группа 1) и не ответивших (группа 2) на лечение, при использовании U-теста Манна – Уитни, выявлено, что до начала терапии достоверных различий между группами отмечено не было. В то же время, несмотря на немногочисленность группы, на фоне терапии в группе 1 стали достоверно ниже % ДНК ( $p < 0,02$ ), момент хвоста ( $p < 0,02$ ) и процента комет ( $p < 0,02$ ), а длина хвоста кометы имела тенденцию к снижению ( $p < 0,06$ ). Исследование динамики изменения показателя внутри каждой из групп с использованием критерия Вилкоксона показало, что в 1 группе достоверно снизились показатели % ДНК ( $p < 0,05$ ), момента хвоста ( $p < 0,05$ ) и процент комет ( $p < 0,05$ ) и отмечалась тенденция к снижению длины хвоста ( $p < 0,06$ ).

### Обсуждение

Выявленные повреждения ДНК у пациентов с меланомой до начала лечения свидетельствуют о влиянии как собственно опухолевого процесса в качестве фактора, вызывающего повреждение ДНК, так и предшествующего лечения, которое после хирургического этапа включало химиотерапию и/или иммунотерапию (но не ниволумаб). В известных нам работах других авторов, которые оценивали уровень повреждения ДНК в лимфоцитах до начала лечения, отмечались сходные изменения, возникающие под влиянием опухоли. Так, в работе F. Shimabukuro et al. [6] показано, что повреждение ДНК лимфоцитов, выявленное методом «комет» у пациентов с ранними стадиями меланомы, составило  $59,3 \pm 63,5$  усл. ед., а у людей без опухоли –  $35,3 \pm 18,6$  усл. ед. Выше уже приводились ссылки на связь между злокачественным процессом и степенью повреждения ДНК лимфоцитов у пациентов с опухолями головы и шеи, раком легкого, раком толстой кишки. В дополнение при сопоставлении степени повреждения ДНК у больных раком молочной железы и здоровых лиц показано, что у пациентов с опухолью был достоверно выше такой показатель повреждения ДНК, как момент хвоста, –  $10,78 \pm 3,63$  усл. ед. против  $6,86 \pm 2,76$  усл. ед. в группе сравнения [29]. Содержание ДНК в «хвосте» и момент хвоста «кометы», как это уже упоминалось, считаются наиболее чувствительными параметрами, характеризующими степень повреждения ДНК [30].

Важным наблюдением стало снижение параметров повреждения ДНК после проведения терапии Ниволумабом у пациентов, которые отреагировали на эту терапию ремиссией или стабилизацией опухолевого процесса. Не исключено, что это может быть связано с регрессом опухоли, но нельзя исключать и воздействие Ниволумаба на процессы репарации ДНК. В литературе значение метода «ДНК-комет» как критерия при оценке эффективности лечения описано главным образом при использовании химиотерапевтических препаратов. В частности, приводятся данные, что он может быть показателем токсического действия химиотерапии, что давало возможность определить целесообразность применения той или иной схемы лечения у конкретного пациента [31, 32]. Причем это показано не только на культуре опухолевых клеток, в частности клеток меланомы [4], но и по увеличению степени повреждения ДНК в лейкоцитах периферической крови у пациентов с опухолями молочной железы [33]. В части исследований увеличение числа «ДНК-комет» под влиянием химиотерапии связывали с её эффективностью [1]. Так, в работе E. Uriol et al. [34] рост числа ДНК-комет после 5 курсов химиотерапии CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) или CEF (циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил) коррелировал с показателем чувствительности к проводимому лечению и прогнозом течения рака молочной железы.

В каждом конкретном случае важен срок, когда оценивается степень повреждения ДНК, в частности, непосредственно через несколько часов после начала лечения или через какое-то время после завершения курса химиотерапии. Большая часть исследований *in vivo* и *in vitro* проводилась через короткие сроки после введения препаратов, и в них мог отражаться непосредственный (а не отложенный) генотоксический эффект воздействия химиотерапии.

В данном исследовании связь с возрастом напрямую не отмечена, возможно, из-за малого числа наблюдений, но известна роль возраста в увеличении риска появления меланомы [35], а также его роль в более агрессивном течении и худшем прогнозе меланомы у пациентов старше 70 лет по сравнению с другими возрастными группами [36]. Кроме того, с возрастом увеличивается склонность к повреждению ДНК, что находит подтверждение в литературе как по экспериментальным данным [29, 37], так и по наблюдениям на людях, включая больных раком молочной железы [14]. Следует тем не менее отметить, что в настоящей работе в группе сравнения (у здоровых людей) этого феномена зависимости результатов от возраста обнаружено не было (табл. 2).

### Выводы

1. У пациентов с распространенной меланомой до назначения Ниволумаба по сравнению с группой

без онкологической патологии отмечено достоверное ( $p < 0,02$ ) увеличение числа мононуклеарных клеток крови, образующих кометы.

2. Степень повреждения ДНК у пациентов, которые отреагировали на лечение Ниволумабом стабилизацией или полным регрессом опухоли, в 4 случаях из 5 была исходно невысокой и снизилась дополнительно на фоне иммунотерапии в отличие от больных, у которых терапия оказалась неэффективной.

3. Исходный уровень и динамика изменения повреждения ДНК лимфоцитов у пациентов с меланомой требует дальнейшего изучения с целью оценки этого показателя как критерия в определении чувствительности опухоли к иммунотерапии при использовании не только Ниволумаба, но и других препаратов этого ряда.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Araldi R.P., de Melo T.C., Mendes T.B., de Sá Junior P.L., Nozima B.H., Ito E.T., de Carvalho R.F., de Souza E.B., de Cassia Stocco R. Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: A review. *Biomed Pharmacother.* 2015 May; 72: 74–82. doi: 10.1016/j.biopha.2015.04.004.
2. Collins A.R. Investigating oxidative DNA damage and its repair using the comet assay. *Mutat Res.* 2009; 681(1): 24–32. doi: 10.1016/j.mrrev.2007.10.002.
3. Arienti C., Zoli W., Pignatta S., Carloni S., Paganelli G., Ulivi P., Romeo A., Menghi E., Sarnelli A., Medri L., Polico R., Silvestrini R., Tesei A. Efficacy of different sequences of radio- and chemotherapy in experimental models of human melanoma. *J Cell Physiol.* 2014; 10: 1548–1556.
4. Streffer C. Strong association between cancer and genomic instability. *Radiat Environ Biophys.* 2010 May; 49(2): 125–31. doi: 10.1007/s00411-009-0258-4.
5. Mouret S., Forestier A., Douki T. The specificity of UVA-induced DNA damage in human melanocytes. *Photochem Photobiol Sci.* 2012 Jan; 11(1): 155–62. doi: 10.1039/c1pp05185g.
6. Shimabukuro F., Neto C.F., Sanches J.A.Jr., Gattás G.J. DNA damage and repair in leukocytes of melanoma patients exposed in vitro to cisplatin. *Melanoma Res.* 2011; 21(2): 99–105. doi: 10.1097/CMR.0b013e3283426839.
7. Palyvoda O., Potaliska J., Wygoda A., Rzeszowska-Wolny J. DNA damage and repair in lymphocytes of normal individuals and cancer patients: studies by the comet assay and micronucleus tests. *Acta Biochim Pol.* 2003; 50(1): 181–90.
8. Lou J., He J., Zheng W., Jin L., Chen Z., Chen S., Lin Y., Xu S. Investigating the genetic instability in the peripheral lymphocytes of 36 untreated lung cancer patients with comet assay and micronucleus assay. *Mutat Res.* 2007; 617(1–2): 104–10. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.01.004.
9. Najafzadeh M., Baumgartner A., Gopalan R., Davies J.B., Wright A., Reynolds P.D., Anderson D. In vitro sensitivities to UVA of lymphocytes from patients with colon and melanoma cancers and precancerous states in the micronucleus and the Comet assays. *Mutagenesis.* 2012 May; 27(3): 351–7. doi: 10.1093/mutage/ger087.
10. Allione A., Pardini B., Viberti C., Oderla M., Allasia M., Gontero P., Vineis P., Sacerdote C., Matullo G. The prognostic value of basal DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of patients affected by bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018; 36(5): 241.e15–241.e23. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.006.
11. Buchynska L.G., Brieva O.V. Sensitivity to 4-hydroxyestradiol and DNA repair efficiency in peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients. *Exp Oncol.* 2018 Mar; 40(1): 68–72.
12. Sestakova Z., Kalavska K., Hurbanova L., Jurkovicova D., Gursky J., Chovanec M., Svetlovska D., Miskovska V., Obertova J., Palacka P., Rejlekova K., Sycova-Mila Z., Cingelova S., Spanik S., Mardiak J., Chovanec M., Mego M. The prognostic value of DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of chemotherapy-naïve patients with germ cell cancer. *Oncotarget.* 2016; 7: 16: 75996–76005.
13. Тронов В.А., Артамонов Д.Н., Абрамов М.Е., Горбачева Л.Б., Личиницер М.Р. Связь эффективности репарации ДНК, уровня экспрессии белков MLH1, MSH2 и FASR в лимфоцитах больных диссеминированной меланомой кожи с клиническим ответом на химиотерапию. *Вопросы онкологии.* 2011; 57; 2: 165–172. [Tronov V.A.,

#### Заключение

Суммируя сказанное, можно прийти к заключению, что высокий уровень повреждения ДНК у обследованных пациентов до назначения Ниволумаба может быть связан с влиянием опухоли, так как все пациенты имели регионарные, а часть – отдаленные метастазы. С другой стороны, уменьшение «ДНК-комет» у больных меланомой, получавших иммунотерапию Ниволумабом, может свидетельствовать о хорошем терапевтическом действии этого препарата, возможно, включающем в себя и определенное ослабление воздействия прогенотоксического пресса или же более эффективную репарацию повреждений ДНК. Подобное обобщение заслуживает проверки на различных, в том числе и более длительных, этапах терапии заболевания, а также при использовании иных препаратов, аналогичных Ниволумабу, и их комбинаций.

Artamonov D.N., Abramov M.E., Gorbacheva L.B., Lichinitser M.R. Effectiveness of DNA repair and expression of MLH1, MSH2 and FASR in lymphocytes of patients with chemotherapy-responsive, disseminated cutaneous melanoma. *Problems in Oncology.* 2011; 57; 2: 165–172. (in Russian)].

14. Yesil Devecioglu T., Aydogan F., Omurtag G.Z., Bese N.S., Sardas S. Investigation of genotoxicity risk and DNA repair capacity in breast cancer patients using anastrozole. *North Clin Istanbul.* 2018 Jan 22; 5(1): 6–13. doi: 10.14744/nci.2017.55822.

15. Ostling O., Johanson K.J. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Aug 30; 123(1): 291–8. doi: 10.1016/0006-291x(84)-0411-x.

16. Harding S.M., Benci J.L., Irianto J., Discher D.E., Minn A.J., Greenberg R.A. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature.* 2017; 548(7668): 466–470. doi: 10.1038/nature23470.

17. Corti A., Duarte T.L., Giommarrelli C., De Tata V., Paolicchi A., Jones G.D., Pompella A. Membrane gamma-glutamyl transferase activity promotes iron-dependent oxidative DNA damage in melanoma cells. *Mutat Res.* 2009 Oct 2; 669(1–2): 112–21. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.05.010.

18. Azijli K., Stelloo E., Peters G.J., Van Den Eertwegh A.J. New developments in the treatment of metastatic melanoma: immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Res.* 2014 Apr; 34(4): 1493–505.

19. Koppolu V., Rekha Vasigala V.K. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *J Cancer Res Ther.* 2018 Oct-Dec; 14(6): 1167–1175. doi: 10.4103/jcrt.1290\_16.

20. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., Ferrucci P.F., Smylie M., Hill A., Hogg D., Marquez-Rodas L., Jiang J., Rizzo J., Larkin J., Wolchok J.D. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov; 19(11): 1480–1492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.

21. Hept M.V., Siepmann T., Engel J., Schubert-Fritschle G., Eckel R., Mirlach L., Kirchner T., Jung A., Gesierich A., Ruzicka T., Flaig M.J., Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5.

22. Thomas N.E., Edmiston S.N., Alexander A., Groben P.A., Parrish E., Kricker A., Armstrong B.K., Anton-Culver H., Gruber S.B., From L., Busam K.J., Hao H., Orlow I., Kanetsky P.A., Luo L., Reiner A.S., Paine S., Frank J.S., Bramson J.I., Marrett L.D., Gallagher R.P., Zanetti R., Rosso S., Dwyer T., Cust A.E., Ollila D.W., Begg C.B., Berwick M., Conway K. GEM Study Group. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol.* 2015; 1; 3: 359–368.

23. Ravn M.C., Matalka M.S. Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clin Ther.* 2012 Jul; 34(7): 1474–86. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.009.

24. Saroufim M., Habib R.H., Gerges R., Saab J., Loya A., Amr S.S., Sheikh S., Satti M., Oberkanins C., Khalifeh I. Comparing BRAF mutation status in matched primary and metastatic cutaneous melanomas: implica-

tions on optimized targeted therapy. *Exp Mol Pathol*. 2014 Dec; 97(3): 315–20. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.008.

25. Larkin J., Lao C.D., Urba W.J., McDermott D.F., Horak C., Jiang J., Wolchok J.D. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015; 1(4): 433–40. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1184.

26. Cheewinhamrongrod V., Kageyama H., Palaga T., Takabe T., Waditee-Sirisattha R. DNA damage protecting and free radical scavenging properties of mycosporine-2-glycine from the Dead Sea cyanobacterium in A375 human melanoma cell lines. *J Photochem Photobiol B*. 2016 Nov; 164: 289–295. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.09.037.

27. McKelvey-Martin V.J., Green M.H., Schmezer P., Pool-Zobel B.L., De Méo M.P., Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res*. 1993; 288(1): 47–63. doi: 10.1016/0027-5107(93)90207-v.

28. Olive P.L., Banáth J.P., Durand R.E. Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the «comet» assay. *Radiat Res*. 1990 Apr; 122(1): 86–94.

29. Smith T.R., Miller M.S., Lohman K.K., Case L.D., Hu J.J. DNA damage and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2003 May; 24(5): 8839. doi: 10.1093/carcin/bgg037.

30. Azqueta A., Collins A.R. The essential comet assay: a comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. *Arch Toxicol*. 2013 Jun; 87(6): 949–68. doi: 10.1007/s00204-013-1070-0.

31. Shaposhnikov S., Frengen E., Collins A.R. Increasing the resolution of the comet assay using fluorescent in situ hybridization—a review. *Mutagenesis*. 2009 Sep; 24(5): 383–9. doi: 10.1093/mutage/gep021.

32. McKenna D.J., McKeown S.R., McKelvey-Martin V.J. Potential use of the comet assay in the clinical management of cancer. *Mutagenesis*. 2008 May; 23(3): 183–90. doi: 10.1093/mutage/gem054.

33. Kopjar N., Garaj-Vrhovac V., Milas I. Assessment of chemotherapy-induced DNA damage in peripheral blood leukocytes of cancer patients using the alkaline comet assay. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2002; 22(1): 13–30. doi: 10.1002/tem.1035.

34. Uriol E., Sierra M., Comendador M.A., Fra J., Martínez-Cambor P., Lacave A.J., Sierra L.M. Long-term biomonitoring of breast cancer patients under adjuvant chemotherapy: the comet assay as a possible predictive factor. *Mutagenesis*. 2013 Jan; 28(1): 39–48. doi: 10.1093/mutage/ges050.

35. Ribero S., Stucci L.S., Marra E., Marconcini R., Spagnolo F., Orgiano L., Picasso V., Queirolo P., Palmieri G., Quaglino P., Bataille V. Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11; 98(7): 624–629. doi: 10.2340/00015555-2944.

36. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Coit D.G., Atkins M.B., Ding S., Cochran A.J., Eggertmont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Johnson T.M., Kirkwood J.M., Leong S.P., McMasters K.M., Mihm M.C.Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sondak V.K. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov; 20(12): 3961–8. doi: 10.1245/s10434-013-3100-9.

37. Heuser V.D., de Andrade V.M., Peres A., Gomes de Macedo Braga L.M., Bogo Chies J.A. Influence of age and sex on the spontaneous DNA damage detected by micronucleus test and comet assay in mice peripheral blood cells. *Cell Biol Int*. 2008 Oct; 32(10): 1223–9. doi: 10.1016/j.cellbi.2008.07.005.

Поступила/Received 18.05.2020  
Принята в печать/Accepted 18.09.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Цырлина Евгения Владимировна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evg.tsyrlina@gmail.com. SPIN-код: 8007-8528. Researcher ID (WOS): H-3238-2016. Author ID (Scopus): 75258238. ORCID: 0000-0002-0882-6697.

**Порошина Татьяна Евгеньевна**, кандидат биологических наук, биолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8939-3404. Author ID (Scopus): 6603943288. ORCID: 0000-0001-5558-5366.

**Оганесян Ани Погосовна**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

**Проценко Светлана Анатольевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): O-8421-2015. Author ID (Scopus): 6701618390. ORCID: 0000-0001-6822-9467.

**Берштейн Лев Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2265-6757. Researcher ID (WOS): O-5714-2015. Author ID (Scopus): 7006060881. ORCID: 0000-0002-5112-3372.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Цырлина Евгения Владимировна**: обработка и анализ полученных данных, составление черновика рукописи.

**Порошина Татьяна Евгеньевна**: выполнение метода «комет», анализ результатов лабораторных исследований.

**Оганесян Ани Погосовна**: ведение пациентов, анализ результатов проведенного лечения.

**Проценко Светлана Анатольевна**: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Берштейн Лев Михайлович**: разработка концепции, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в математическом анализе полученных данных кандидату медицинских наук, старшему научному сотруднику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Д.А. Васильеву.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Evgenia V. Tsyrlina**, MD, PhD, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). E-mail: evg.tsyrlina@gmail.com. Researcher ID (WOS): H-3238-2016. Author ID (Scopus): 75258238. ORCID: 0000-0002-0882-6697.

**Tatiana E. Poroshina**, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6603943288. ORCID: 0000-0001-5558-5366.

**Ani P. Oganessian**, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

**Svetlana A. Protsenko**, MD, DSc, Head of Chemotherapy and Innovative Technologies, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): O-8421-2015. Author ID (Scopus): 6701618390. ORCID: 0000-0001-6822-9467.

**Lev M. Bershtein**, MD, DSc, Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): O-5714-2015. Author ID (Scopus): 7006060881. ORCID: 0000-0002-5112-3372.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Evgenia V. Tsyrlina**: data processing and analysis, drafting of the manuscript.

**Tatiana E. Poroshina**: performing of the «comets» method, data analysis.

**Ani P. Oganessian**: management of patients, analysis of the results of the treatment.

**Svetlana A. Protsenko**: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Lev M. Bershtein**: study conception, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

#### **Acknowledgment**

*The authors would like to express their gratitude to D.A. Vasiliev, MD, PhD, Senior Researcher of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St-Petersburg, for the help in the mathematical data analysis.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-46-52  
УДК: 617.51/617.57-006:577.112:577.21

Для цитирования: Сиденко Е.А., Михалев Д.Е., Какурина Г.В., Черемисина О.В., Байдик О.Д., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Активность циркулирующих протеасом при опухолевых и предопухолевых заболеваниях органов головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 46–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-46-52

For citation: Sidenko E.A., Mikhalev D.E., Kakurina G.V., Cheremisina O.V., Baidik O.D., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. The activity of circulating proteasomes in tumor and precancerous diseases of the head and neck organs. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 46–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-46-52

## THE ACTIVITY OF CIRCULATING PROTEASOMES IN TUMOR AND PRECANCEROUS DISEASES OF THE HEAD AND NECK ORGANS

**E.A. Sidenko<sup>1,2</sup>, D.E. Mikhalev<sup>2</sup>, G.V. Kakurina<sup>1</sup>, O.V. Cheremisina<sup>1</sup>, O.D. Baidik<sup>2</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1,2</sup>, I.V. Kondakova<sup>1</sup>**

Cancer Research Institute. Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**Introduction.** Identification of persons with a high oncological risk to squamous cell carcinoma of the head and neck region is an urgent problem for the early diagnosis of this disease. The activity of circulating proteasomes can be a criterion for predicting the risk of the larynx and oral cavity cancers in patients with precancerous diseases of the upper respiratory and gastrointestinal tracts. **The aim of the study** is to investigate the chymotrypsin-like and caspase-like activities of circulating serum proteasomes depending on the localization of precancerous and neoplastic diseases of the larynx and oral cavity. **Material and Methods.** The study population consisted of 35 patients with histologically verified HNSCC (T1–3N0–3M0), 15 patients with chronic hyperplastic laryngitis (CHL) and oral leukoplakia, and 10 healthy volunteers who did not have chronic upper respiratory tract diseases in the acute stage. The median age of the patients was  $53 \pm 5.3$  years. **Results.** An increase in the studied proteasome activities was found in the blood serum of patients with malignant tumors as compared with patients with chronic hyperplastic diseases associated with precancerous changes, as well as in the larynx and oral cavity cancers groups as compared with healthy donors. At the same time, depending on the localization of the pathological process, it was shown that only the chymotrypsin-like activity of the circulating pool of proteasomes significantly differs both in the groups of oral cancer leukoplakia, and in the groups of laryngeal cancer chronic hyperplastic laryngitis with dysplastic epithelial lesions. In addition, differences were found between chymotrypsin-like and caspase-like activities of circulating serum proteasomes in patients with chronic hyperplastic laryngitis with oral dysplasia and leukoplakia. **Conclusion.** The results obtained indicate that the determination of the CTP activity of the circulating pool of proteasomes can be used as a criterion for predicting the risk of the larynx and oral cavity cancers in patients with precancerous diseases of the larynx and oral cavity.

**Key words:** laryngeal cancer, oral cancer, dysplasia, chymotrypsin-like activity of proteasomes, caspase-like activity of proteasomes.

## АКТИВНОСТЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ПРОТЕАСОМ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е.А. Сиденко<sup>1,2</sup>, Д.Е. Михалев<sup>2</sup>, Г.В. Какурина<sup>1</sup>, О.В. Черемисина<sup>1</sup>,  
О.Д. Байдик<sup>2</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,2</sup>, И.В. Кондакова<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

E-mail: sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Выявление лиц с высоким онкологическим риском развития плоскоклеточного рака области головы и шеи (ПРГШ) является актуальной проблемой для ранней диагностики этого заболевания. Критерием для прогноза риска возникновения ПРГШ у больных с предопухолевыми заболеваниями верхних отделов респираторного и желудочно-кишечного трактов может быть активность циркулирующих протеасом. **Цель исследования** – изучить химотрипсинподобную и каспазаподобную активности циркулирующих протеасом сыворотки крови в зависимости от локализации предопухолевых и опухолевых заболеваний гортани и ротовой полости. **Материал и методы.** В исследование вошли 35 пациентов с ПРГШ (T1–3N0–3M0) с гистологически верифицированным диагнозом, 15 человек с хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ с DIII), лейкоплакиями полости рта и 10 здоровых волонтеров, не имеющих хронических заболеваний верхних дыхательных путей в стадии обострения. Средний возраст больных составил  $53 \pm 5,3$  года. **Результаты.** Обнаружено повышение изучаемых активностей протеасом в сыворотке крови больных со злокачественной опухолью по сравнению с больными хроническими гиперпластическими заболеваниями, ассоциированными с предопухолевыми изменениями, а также в группах ПРГШ по сравнению со здоровыми донорами. В то же время в зависимости от локализации патологического процесса показано, что только химотрипсинподобная (ХТП) активность циркулирующего пула протеасом значительно различается как в группах рак ротовой полости – лейкоплакии, так и в группах рак гортани – хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) с диспластическими изменениями эпителия. Кроме того, были обнаружены различия между ХТП и каспазаподобной активностями циркулирующих протеасом сыворотки крови больных хроническим гиперпластическим ларингитом с дисплазиями и лейкоплакиями ротовой полости, а также у групп больных злокачественными опухолями этих локализаций. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение ХТП активности циркулирующего пула протеасом может быть использовано в качестве критерия для прогноза риска возникновения ПРГШ у больных предопухолевыми заболеваниями гортани и ротовой полости.

**Ключевые слова:** рак гортани, рак ротовой полости, дисплазия, химотрипсинподобная активность протеасом, каспазаподобная активность протеасом.

### Introduction

Although most of the head and neck organs can be visually and instrumentally inspected, squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive systems is characterized by an asymptomatic course, late admission of patients to cancer centers, early onset of metastases and high mortality rate within the first year after diagnosis [1, 2]. In most cases, the development of HNSCC follows an ordered series of steps beginning with epithelial cell hyperplasia followed by dysplasia. Grade II–III laryngeal dysplasia and oral leukoplakia is associated with high risk of progression to carcinoma [3, 4]. Thus, it is important to develop predictive markers that may identify lesions at high risk of progression to malignancy.

Tumor transformation occurs with the participation of many processes, one of which is proteolysis. Intracellular proteolysis occurs mainly in proteasomes, multisubunit complexes. Proteasomes are the main non-lysosomal proteases in eukaryotic cells, which are responsible for the degradation of all short-lived proteins and 70–90 % of all long-lived proteins [5]. Proteasomes are known to be involved in the cleavage of growth factors, their receptors, components of signaling pathways, and transcription factors [6, 7]. The proteasome is made of two subcomplexes: the 20S proteasome and the proteasome activator. All proteasomes have three types of active sites: caspase-like, trypsin-like, and chymotrypsin-like. To date, the existence of extracellular forms of proteasomes

circulating in various biological fluids of the body has been proven [8, 9]. They can be found and transported both as part of microvesicles, in particular, exosomes, and in free form, circulating in the bloodstream [9, 10]. Proteolytic activity is possessed by proteasomes in a free, non-vesicular form. Circulating proteasomes in human plasma are present in the form of a 20S pool, and their levels increase significantly in various pathological conditions, including cancer, autoimmune diseases, trauma, and sepsis [11].

Proteasomes are involved in the pathogenesis of many cancers including breast, endometrial, and thyroid cancers [12, 13]. We previously showed that the ChTL and CL levels were higher in patients with HNSCC than in patients with chronic laryngeal hyperplasia associated with epithelial dysplasia. The levels of ChTL and CL proteasomal activity did not depend on the tumor stage but depended on the tumor grade [14]. The purpose of the study was to assess the ChTL and CL activities of circulating proteasomes in patients with premalignant and malignant oral and laryngeal lesions.

### Material and Methods

The study population consisted of 35 patients with histologically verified HNSCC (T1–3N0–3M0), who had not received previous special treatment, 15 patients with chronic hyperplastic laryngitis (CHL) and oral leukoplakia, and 10 healthy volunteers who did not have chronic upper respiratory tract diseases in the acute stage. The median age of the patients was  $53 \pm 5.3$  years. The study included patients with HNSCC, who were treated at the Head and Neck Cancer Department of Cancer Research Institute, patients with CHL, who were examined at the Endoscopy Department of Cancer Research Institute and patients with oral leukoplakia, who were observed at the Dentistry Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). The study was conducted under conditions of voluntary participation and confidentiality in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects», as revised in 2000. This study was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute. Prior to the study, serum samples were frozen and stored at  $-80^\circ\text{C}$ .

To assess the chymotrypsin-like (ChTL) and caspase-like (CL) activities of circulating proteasomes, blood serum was pre-activated with 10 % SDS according to the technique [15]. The ChTL activity of circulating proteasomes was determined by the hydrolysis of the fluorogenic oligopeptide Suc-LLVY-AMC (Sigma); the CL activity was determined by the hydrolysis of the fluorogenic oligopeptide Z-LLE-AMC (Sigma). The reaction was carried out for 20 minutes at  $37^\circ\text{C}$ . The resulting product was recorded on a Cytation1 multi-mode microplate reader-imager (BioTek, United States) at  $\text{Exi}=360\text{ nm}$ ,  $\text{Emi}=460\text{ nm}$ .

The specific activity of proteasomes was expressed in units of activity per 1 ml of serum.

Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 software package. The results shown in the table are presented as median (Me) with an interquartile range (Q1Q3). Using the Kruskal-Wallis test, statistically significant differences were found between the study groups. For further pairwise comparison, the nonparametric Mann-Whitney test was used taking into account the correction for multiple comparisons (Bonferroni correction). Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

### Results and Discussion

Table 1 shows the ChTL and CL activities of circulating proteasomes in blood serum of patients with HNSCC, patients with chronic premalignant lesions, and healthy donors. Significant differences in serum proteasome ChTL and CL activities between patients with HNSCC and patients with chronic oral and laryngeal lesions associated with dysplastic changes as well as between patients with HNSCC and healthy donors were found. As the disease severity increased, the serum proteasome ChTL and CL activities also increased. The data obtained confirm our previous findings that the proteasome ChTL activity was higher in patients with HNSCC compared to patients with CHL with grade II–III dysplasia [14]. In addition, a significant increase in the CL level was also observed in the same groups of patients. Thus, the development of oral and laryngeal cancers was associated with significant changes in the proteasome ChTL and CL activities.

We also compared serum proteasome ChTL and CL activities in patients with premalignant laryngeal and oral lesions (table 2).

The levels of ChTL and CL proteasomal activities were significantly higher in patients with CHL (grade III dysplasia) than in patients with oral leukoplakia. Among HNSCC patients, the levels of ChTL and CL proteasomal activities were higher in laryngeal cancer patients than in oral cancer patients (table 3). Moreover, the comparison of malignant and premalignant lesions revealed a significant difference in the ChTL proteasomal activity between patients with oral cancer and patients with oral leukoplakia as well as between patients with laryngeal cancer and patients with CHL with epithelial dysplasia.

A significant difference in the ChTL activity of circulating proteasomes between premalignant and malignant lesions shows that proteasomes are likely to be involved in malignant transformation of precancerous lesions into cancer.

The role of circulating proteasomes in the development of cancer is not clear. Increased levels of their activity were shown to correlate with the progression of solid tumors, including laryngeal cancer [14, 16]. Proteasomes are believed can enter the systemic circulation during secretion from cells by the mecha-

Таблица 1/Table 1

**Химотрипсинподобная (ХТП) и каспазаподобная (КП) активности циркулирующих протеасом сыворотки крови больных ПРГШ и хроническими заболеваниями с предопухолевыми изменениями**  
**The chymotrypsin-like (ChTL) and caspase-like (CL) activities of circulating proteasomes in blood serum of patients with HNSCC, patients with chronic premalignant lesions, and healthy donors**

Исследуемые группы/Study groups	ХТП/ChTL (ЕД/мл/U/ml)	КП/CL (ЕД/мл/U/ml)
Здоровые доноры (n=10)/ Healthy donors (n=10)	81.2 (65.0–101.6)	106.2 (86.6–139.5)
ХГЛ с DI–III, лейкоплакии (n=15)/ CHL with grade I–III dysplasia, leukoplakia (n=15)	95.3 (69.2–117.0)	160.0 (153.7–200.0) p=0.030
ПРГШ (n=35)/HNSCC (n=35)	150.0 (117.0–200.0) p=0.001; p1<0.001	253.3 (156.6–310.0) p=0.001; p1=0.020

Примечание: p – значимость различий между здоровыми донорами и группой больных с ПРГШ; p1 – значимость различий между группами больных с ХГЛ с DI–III, лейкоплакии и с ПРГШ.

Notes: p – significant difference in ChTL and CL activities between healthy donors and patients with HNSCC; p1 – significant difference in ChTL and CL activities between patients with chronic premalignant lesions (CHL with dysplasia and leukoplakia) and patients with HNSCC.

Таблица 2/Table 2

**Химотрипсинподобная (ХТП) и каспазаподобная (КП) активности циркулирующих протеасом сыворотки крови больных хроническим гиперпластическим ларингитом с дисплазией (ХГЛ) и лейкоплакиями ротовой полости**  
**Serum proteasome ChTL and CL activities in patients with chronic hyperplastic laryngitis (CHL) with dysplasia and in patients with oral leukoplakia**

Исследуемые группы/Study groups	ХТП/ChTL (ЕД/мл/U/ml)	КП/CL (ЕД/мл/U/ml)
ХГЛ (DI–III) (n=9)/CHL (grade I–III dysplasia) (n=9)	103.3 (95.3–127.4)	200.0 (183.0–267.0)
Лейкоплакии ротовой полости (n=6)/Oral leukoplakia (n=6)	57.2 (41.2–74.7) p=0.030	128.4 (90.8–159.3) p=0.003

Примечание: p – значимость различий между группами больных с ХГЛ (DI–III) и с лейкоплакиями ротовой полости.

Notes: p – significant difference in ChTL and CL activities between patients with CHL (grade I–III dysplasia) and patients with oral leukoplakia.

Таблица 3/Table 3

**Химотрипсинподобная (ХТП) и каспазаподобная (КП) активности циркулирующих протеасом сыворотки крови больных с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями органов головы и шеи**  
**The ChTL and CL activities of circulating proteasomes in blood serum of patients with premalignant and malignant head and neck lesions**

Исследуемые группы/Study groups	ХТП/ChTL (ЕД/мл/U/ml)	КП/CL (ЕД/мл/U/ml)
Лейкоплакии (n=6)/Leukoplakia (n=6)	57.2 (41.2–74.7)	128.4 (90.8–159.3)
Рак ротовой полости (n=10)/Oral cancer (n=10)	116.8 (90.0–150.0) p=0.009	146.0 (103.0–183.3)
ХГЛ (DI–III) (n=9)/CHL (grade I–III dysplasia) (n=9)	103.3 (95.3–127.4)	200.0 (183.0–267.0)
Рак гортани (n=25)/Laryngeal cancer (n=25)	160.0 (140.0–217.0) p1=0.010; p2=0.050	281.6 (233.0–338.3) p2=0.040

Примечание: p – значимость различий между группами больных раком ротовой полости и больными с лейкоплакиями; p<sup>1</sup> – значимость различий между группами больных раком гортани и больными с ХГЛ (DI–III); p<sup>2</sup> – значимость различий между группами больных с ХГЛ (DI–III) и больными с лейкоплакиями.

Notes: p – significant difference in ChTL and CL activities between patients with oral cancer and patients with oral leukoplakia; p<sup>1</sup> – significant difference in ChTL and CL activities between patients with laryngeal cancer and patients with CHL with grade I–III dysplasia; p<sup>2</sup> – significant difference in ChTL and CL activities between patients with CHL with grade I–III dysplasia and patients with oral leukoplakia.

nism, which has not been established yet [17] or from destroyed microvesicles [13]. Determination of the function and substrates of circulating proteasomes showed that they can degrade albumin [18] and osteopontin [19]. It was found that the processing of osteopontin in the circulating proteasomes produced biologically active peptides with chemotactic activity [19]. It has not yet been determined whether there are other substrates for circulating proteasomes in the systemic circulation and what their significance is in pathological conditions.

The study of proteasomes in various malignant tumors is relevant not only from the point of view of the development of new therapeutic agents, the targets of which are active centers or subunits of proteasomes [20], but also for the search for new predictive cancer markers. The data obtained can serve as a basis for the development of a new method for assessing the

cancer risk in patients with precancerous oral and laryngeal diseases.

### Conclusion

In this study, we analyzed for the first time the ChTL and CL activities of circulating proteasomes in the blood serum of patients with premalignant and malignant head and neck lesions. It was found that the levels of ChTL and CL proteasomal activities were significantly higher in patients with laryngeal and oral cancer than in patients with laryngeal dysplasia and oral leukoplakia. Moreover, significant differences in the ChTL and CL proteasomal activities between patients with CHL+dysplasia and patients with oral leukoplakia were observed. Thus, the results obtained indicate that the assessment of the ChTL and CL activities of circulating proteasomes can be used as a criterion for predicting the risk of developing HNSCC in patients with premalignant oral and laryngeal lesions.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кожанов А.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рака гортани. Голова и шея. 2016; 4: 29–35. [Kozhanov A.L. Current aspects of laryngeal cancer diagnostics and treatment. Head and Neck Journal. 2016; 4: 29–35. (in Russian)].
2. Zhu K., Lin R., Zhang Z., Chen H., Rao X. Impact of prior cancer history on the survival of patients with larynx cancer. BMC Cancer. 2020 Nov 23; 20(1): 1137. doi: 10.1186/s12885-020-07634-2.
3. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer. 2011; 11(1): 9–22. doi: 10.1038/nrc2982.
4. de Boer D.V., Brink A., Buijze M., Stigter-van Walsum M., Hunter K.D., Ylstra B., Bloemena E., Leemans C.R., Brakenhoff R.H. Establishment and Genetic Landscape of Precancer Cell Model Systems from the Head and Neck Mucosal Lining. Mol Cancer Res. 2019 Jan; 17(1): 120–130. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0445.
5. Račková L., Csekés E. Proteasome Biology: Chemistry and Bioengineering Insights. Polymers (Basel). 2020; 12(12): 2909. doi: 10.3390/polym12122909.
6. Morozov A.V., Karpov V.L. Proteasomes and Several Aspects of Their Heterogeneity Relevant to Cancer. Front Oncol. 2019 Aug 13; 9: 761. doi: 10.3389/fonc.2019.00761.
7. Rousseau A., Bertolotti A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018 Nov; 19(11): 697–712. doi: 10.1038/s41580-018-0040-z.
8. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis. Immunobiology. 2015 Mar; 220(3): 382–8. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.010.
9. Шапова Е.Е., Колесова Е.С., Кондакова И.В., Завьялов А.А. Внутриклеточный и циркулирующий пулы протеасом: значение при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Сибирский онкологический журнал. 2015; (6): 76–82. [Shashova E.E., Kolesova E.S., Kondakova I.V., Zavyalov A.A. The intracellular and circulating pools of proteasomes: the value at cancer in different locations. Siberian Journal of Oncology. 2015; (6): 76–82. (in Russian)].
10. Bochmann I., Ebstein F., Lehmann A., Wohlschlaeger J., Sixt S.U., Kloetzel P.M., Dahlmann B. T lymphocytes export proteasomes by way of microparticles: a possible mechanism for generation of extracellular proteasomes. J Cell Mol Med. 2014; 18(1): 59–68. doi: 10.1111/jcmm.12160.
11. Kumar Deshmukh F., Yaffe D., Olshina M.A., Ben-Nissan G., Sharon M. The Contribution of the 20S Proteasome to Proteostasis. Biomolecules. 2019 May 16; 9(5): 190. doi: 10.3390/biom9050190.
12. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шапова Е.Е., Коваль В.Д., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы. Биоорганическая химия. 2012; 38(1): 106–110. [Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval V.D., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M. Proteasome activity in tumors of the female reproductive system. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2012; 38(1): 89–92. (in Russian)]. doi: 10.1134/s106816201201013x.

13. Шапова Е.Е., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Богомяжкова Ю.В., Лютина Ю.В., Сумеди И.Р., Слонимская Е.М., Ерохов П.А., Абрамова Е.Б., Родоман Г.В., Кузнецов Н.А., Кондакова И.В., Шарова Н.П., Чойнзонов Е.Л. Изменение химотрипсинподобной активности протеасом в развитии карцином молочной и щитовидной желез человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 156(8): 209–211. [Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Bogomyagkova Y.V., Lyupina Y.V., Sumedi I.R., Slonimskaya E.M., Erokhov P.A., Abramova E.B., Rodoman G.V., Kuznetsov N.A., Kondakova I.V., Sharova N.P., Choinzonov E.L. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas. Bulletin of Experimental Biology & Medicine. 2013; 156(2): 242–244. (in Russian)]. doi: 10.1007/s10517-013-2321-z.
14. Какурина Г.В., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Циркулирующие протеасомы в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 163 (1): 108–111. [Kakurina G.V., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. Circulating proteasomes in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. Bulletin of Experimental Biology & Medicine. 2017; 163(1): 92–94. (in Russian)]. doi: 10.1007/s10517-017-3745-7.
15. Ma W., Kantarjian H., Bekele B., Donahue A.C., Zhang X., Zhang Z.J., O'Brien S., Estey E., Estrov Z., Cortes J., Keating M., Giles F., Albitar M. Proteasome enzymatic activities in plasma as risk stratification of patients with acute myeloid leukemia and advanced-stage myelodysplastic syndrome. Clin Cancer Res. 2009 Jun 1; 15(11): 3820–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3034.
16. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011 Feb; 120(2): 233–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.
17. Diakonov E.E., Selenina A.V., Tomilin A.N., Tsimokha A.S. Evidences against vesicle-dependent trafficking and involvement of extracellular proteasomes into cell-to-cell communications. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Jan 8; 508(2): 368–373. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.152.
18. Sixt S.U., Beiderlinden M., Jennissen H.P., Peters J. Extracellular proteasome in the human alveolar space: a new housekeeping enzyme? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 292(5): L1280–8. doi: 10.1152/ajplung.00140.2006.
19. Dianzani C., Bellavista E., Liepe J., Verderio C., Martucci M., Santoro A., Chiochetti A., Gigliotti C.L., Boggio E., Ferrara B., Riganti L., Keller C., Janek K., Niewianda A., Fenoglio C., Sorosina M., Cantello R., Kloetzel P.M., Stumpf M.P., Paul F., Ruprecht K., Galimberti D., Martignelli Boneschi F., Comi C., Dianzani U., Misto M. Extracellular proteasome-osteopontin circuit regulates cell migration with implications in multiple sclerosis. Sci Rep. 2017 Mar 9; 7: 43718. doi: 10.1038/srep43718.
20. Roeten M.S.F., Cloos J., Jansen G. Positioning of proteasome inhibitors in therapy of solid malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Feb; 81(2): 227–243. doi: 10.1007/s00280-017-3489-0.

Поступила/Received 28.01.2021

Принята в печать/Accepted 15.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сиденко Евгения Александровна**, аспирант лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3736-0140. Author ID (Scopus): 57216126104. ORCID: 0000-0001-5838-9459. Researcher ID (WOS): AAG-1291-2021.

**Михалев Дмитрий Евгеньевич**, аспирант кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3978-9130. ORCID: 0000-0002-5899-3872.

**Какурина Гелена Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1896-3144. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Байдик Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4259-9842. Author ID (РИНЦ): 639612. Researcher ID (WOS): H-7849-2016. ORCID: 0000-0002-4748-4175.

**Чойнзонов Евгений Лхамцыренович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Кондакова Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

ВКЛАД АВТОРОВ

**Сиденко Евгения Александровна**: исследование показателей в сыворотке крови флуориметрическим методом, статистическая обработка материала.

**Михалев Дмитрий Евгеньевич**: набор клинического материала.

**Какурина Гелена Валерьевна**: составление базы данных.

**Черемисина Ольга Владимировна**: набор клинического материала, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Байдик Ольга Дмитриевна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Чойнзонов Евгений Лхамцыренович**: разработка концепции научной работы.

**Кондакова Ирина Викторовна**: анализ научной работы, написание рукописи.

**Финансирование**

*Работа выполнена в рамках Государственного задания на 2021 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ABOUT THE AUTHORS

**Evgenia A. Sidenko**, Postgraduate, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57216126104. ORCID: 0000-0001-5838-9459. Researcher ID (WOS): AAG-1291-2021.

**Dmitry E. Mikhalev**, Postgraduate, Dentistry Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5899-3872.

**Gelena V. Kakurina**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

**Olga V. Cheremisina**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Olga D. Baidik**, MD, DSc, Head of Dentistry Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7849-2016. ORCID: 0000-0002-4748-4175.

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

**Irina V. Kondakova**, DSc, Professor, Head of Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

**AUTHOR CONTRIBUTION**

**Evgenia A. Sidenko**: data collection, data analysis and interpretation, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Dmitry E. Mikhalev**: data collection.

**Gelena V. Kakurina**: data analysis and interpretation.

**Olga V. Cheremisina**: data collection, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Olga D. Baidik**: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Evgeny L. Choynzonov**: study conception and design.

**Irina V. Kondakova**: study supervision, final approval of the manuscript.

***Funding***

*The study was conducted within the framework of the State Assignment for 2021 at the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center.*

***Conflict of interest***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: *Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Певзнер А.М., Родионов Е.О., Черемисина О.В., Миллер С.В., Тузиков С.А., Литвяков Н.В.* Изучение особенностей распространенности вируса папилломы человека и его физического статуса при немелкоклеточном раке легкого. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(2): 53–60. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-53-60

For citation: *Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Rodionov E.O., Cheremisina O.V., Miller S.V., Tuzikov S.A., Litvyakov N.V.* Study of the human papilloma virus prevalence and its physical status in patients with non-small cell lung cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(2): 53–60. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-53-60

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

**М.К. Ибрагимова<sup>1,2</sup>, М.М. Цыганов<sup>1</sup>, А.М. Певзнер<sup>1,2</sup>, Е.О. Родионов<sup>1</sup>,  
О.В. Черемисина<sup>1</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>, С.А. Тузиков<sup>1,3</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1</sup>**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

E-mail: TsyganovMM@yandex.ru<sup>1</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия<sup>3</sup>

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>3</sup>

### Аннотация

На сегодняшний день вопрос о значении вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении и развитии рака легкого остается открытым. Имеющиеся опубликованные данные в силу противоречивости полученных результатов не дают убедительных доказательств участия ВПЧ в патогенезе данной онкопатологии. А в России исследований, касающихся определения роли данного вируса в канцерогенезе рака легкого, не встречается вовсе. **Целью исследования** является определение наличия ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска у больных немелкоклеточным раком легкого. **Материал и методы.** В исследование включено 30 больных с верифицированным диагнозом первично-операбельный немелкоклеточный рак легкого IIВ–IIIA стадии. В качестве исследуемого материала использованы образцы нормальной и опухолевой ткани легкого и цельная кровь на каждого пациента. ДНК из полученных образцов выделяли при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Выявление и генотипирование ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» (Москва, Россия). **Результаты.** ВПЧ был обнаружен у 3 (10,0 %) и не выявлен у 27 (90,0 %) больных. Для каждого из ВПЧ-положительных больных наличие вируса идентифицировано в 2 из 3 исследуемых образцов на пациента. У двух ВПЧ-положительных пациентов наблюдалось наличие 16 генотипа вируса, и у одного – 33 типа вируса. Установлено, что в ВПЧ-положительных образцах практически во всех случаях определена клинически малозначимая вирусная нагрузка с точки зрения показателей, характерных для рака шейки матки. Оценка степени интеграции вируса у ВПЧ16-положительных больных раком легкого показала, что в опухолевой ткани пациентов выявлена смешанная и интегрированная форма вируса. Анализ 5-летней безметастатической выживаемости показал, что у всех пациентов с наличием ВПЧ в опухолевой ткани этот показатель равен 100 %. **Заключение.** Получены данные о 10 % представленности вируса папилломы человека среди больных немелкоклеточным раком легкого. Наличие или отсутствие вирусной компонент при раке легкого является клинически значимым параметром.

**Ключевые слова:** ВПЧ, рак легкого, прогноз, физический статус вируса, патогенез рака легкого.

## STUDY OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS PREVALENCE AND ITS PHYSICAL STATUS IN PATIENS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

M.K. Ibragimova<sup>1,2</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1</sup>, A.M. Pevzner<sup>1,2</sup>, E.O. Rodionov<sup>1</sup>,  
O.V. Cheremisina<sup>1</sup>, S.V. Miller<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1,3</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny Street, 634050, Tomsk, Russia.

E-mail: TsyganovMM@yandex.ru<sup>1</sup>

Tomsk State University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

36, Lenina Prospect, 634050, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

Siberian State University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia<sup>3</sup>

2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

To date, the role of human papillomavirus (HPV) in the development of lung cancer is still under investigation. The available published data do not provide evidence of the involvement of HPV in lung cancer pathogenesis. In Russia, there are no reports regarding the studies of viral contribution to lung carcinogenesis. **The aim of the present study** was to examine the presence of high-risk HPV infection in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Material and Methods.** The study included 30 patients with histologically verified stage IIBIIIA NSCLC. Normal and tumor lung tissue samples as well as whole blood samples from each patient were used. DNA was isolated from tissue samples using the QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Amplisens® reagent kits (Moscow, Russia) were used for DNA isolation and genotyping. **Results.** The presence of HPV DNA was detected in 3 (10.0 %) patients. HPV DNA was not detected in 27 (90.0 %) patients. HPV-16 genotype was observed in 2 HPV-positive patients, and HPV-33 was observed in 1 patient. A clinically insignificant viral load was found in almost all HPV-positive samples. The assessment of the virus integration in HPV16-positive lung cancer patients revealed mixed and integrated forms of the virus in the tumor tissue of these patients. The 5-year metastasis-free survival rate in all HPV-positive patients was 100 %. **Conclusion.** Our data showed HPV DNA prevalence rate of 10 % among NSCLC patients in the Russian population. The presence/absence of a viral component for lung cancer patients is a clinically significant parameter.

**Key words:** HPV, lung cancer, prognosis, physical status of the virus, lung cancer pathogenesis.

### Введение

Известно, что в этиологии рака легкого (РЛ) определенную роль играет множество факторов, начиная от курения и неблагоприятных экологических условий, заканчивая различными индивидуальными молекулярно-генетическими параметрами организма. Установлено, что возможной причиной развития РЛ могут являться полиморфизмы генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл и другие ключевые процессы канцерогенеза и т. д. [1, 2]. При РЛ наблюдается гиперметилирование промоторов различных генов, связанных с важными функциями, включая контроль пролиферации, апоптоз, клеточную адгезию, репарацию ДНК [3, 4]. Вирусная этиология РЛ практически не рассмотрена, также не установлено влияние вирусов на течение данного злокачественного новообразования. В немногочисленных работах особое внимание уделяется вирусу папилломы человека (ВПЧ), который является важным этиологическим и прогностическим фактором не только при различной гинекологической патологии [5], но и

при опухолях других локализаций, в частности верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта [6].

Некоторые авторы описывают случаи 100 % спонтанной трансформации папиллом в дифференцированную плоскоклеточную карциному легких (51,1 %) и гортани (42,9 %) [7]. Ранее у данных пациентов в папилломах был выявлен ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР) – 6 и 11 типы. Согласно данным метаанализа, частота встречаемости вируса при РЛ колеблется в широких пределах в зависимости от количества обследованных пациентов: от полного отсутствия вируса в опухолевой ткани до 75 % и более [8, 9]. В подавляющем большинстве случаев при РЛ встречаются ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) – 16 и 18 типы, которые, по данным мировой литературы, чаще всего выявляются у больных раком шейки матки [10].

Таким образом, несмотря на наличие работ, посвященных изучению связи ВПЧ и РЛ, опубликованные на сегодняшний день литературные данные в силу противоречивости результатов не

Таблица 1/Table 1

**Клинико-патологические параметры больных**  
**Clinical and pathological parameters of the studied patients**

Клинико-патологический параметр/Clinical and pathological parameter		Кол-во больных (n=30)/Number of patients (n=30)
Возраст, лет/Age, years		58,8 ± 1,2
Размер опухоли/Tumor size	T <sub>1</sub>	3 (10 %)
	T <sub>2</sub>	3 (10 %)
	T <sub>3</sub>	24 (80 %)
	T <sub>4</sub>	-
Лимфогенное метастазирование/ Lymph node metastasis	N <sub>0</sub>	7 (23,3 %)
	N <sub>1</sub>	13 (43,3 %)
	N <sub>2</sub>	10 (33,4 %)
	N <sub>3</sub>	-
Стадия/Stage	IIA	10 (33,4 %)
	IIIA	20 (66,6 %)
Гистотип/Histological type	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	17 (56,7 %)
	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	13 (43,3 %)
Операции/Surgery	Пневмонэктомия/Pneumonectomy	9 (30 %)
	Лобэктомия/Lobectomy	21 (70 %)

дают убедительных доказательств участия ВПЧ в патогенезе рака легкого. В России изучения роли данного вируса в канцерогенезе РЛ не проводилось, что определяет актуальность и перспективность подобного научного исследования.

**Целью исследования** является определение наличия ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска у больных немелкоклеточным раком легкого.

**Материал и методы**

В настоящее исследование включено 30 больных первично-операбельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II-IIIА стадии (табл. 1), центральной и периферической локализации, проходивших обследование и лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Диагноз верифицирован гистологически, пациентам проводилась операция в объеме пневмонэктомии или лобэктомии. Аджьювантная химиотерапия назначалась по показаниям в зависимости от результатов исследования операционного материала. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (исправленной в 2013 г.) и с разрешения локального этического комитета института.

В качестве исследуемого материала были использованы операционные образцы нормальной и опухолевой ткани легкого (~60–70 мм<sup>3</sup>) и цельная кровь каждого пациента. Образцы ткани помещали в раствор RNAlater (Ambion, USA). После 24-часовой инкубации при +4 °С образцы опухоли сохраняли при температуре –80 °С для дальнейшего выделения ДНК.

ДНК из полученных образцов выделяли при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen,

Germany) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрация ДНК измерялась при помощи флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием набора для количественной оценки ДНК. Концентрация составила от 10 до 100 нг/мкл. Выделенная ДНК хранилась при –80 °С в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan) и использовалась для дальнейших микроматричных исследований.

Выявление и генотипирование ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia) с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» («АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», кат# R-V31-T4x (RG,iQ,Mx); «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотипFL», кат# R-V25(RG,iQ,Mx) (Москва, Россия). Определяли наличие ВПЧ 16 и 18 генотипов. Значение вирусной нагрузки рассчитывалось в геномных эквивалентах ДНК ВПЧ/10<sup>5</sup> клеток, порог релевантного количества вируса принимался равным 3 lg ДНК ВПЧ/10<sup>5</sup> клеток в соскобе. Метод основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) и детекции в режиме «реального времени» участков ДНК E1-E2 генов ВПЧ и участка ДНК бета-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 интерпретировалось как интеграция ВПЧ в ДНК человека, выявление области E6 при наличии области E1/E2 – как смешанная форма/частичная интеграция вируса в ДНК человека, отсутствие области E6 при наличии области E1/E2 – как эписомальная форма вируса.

Оценку отдаленной выживаемости проводили по методу Каплан – Майера.

**Результат определения наличия ВПЧ ВКР и вирусной нагрузки**  
**The result of determining the presence of HPV HVL and viral load**

Пациент/ Patient	Стадия/Stage	Определение типа ВПЧ/Вирусная нагрузка/Determination of the type of HPV/viral load		
		Нормальная ткань легкого/ Normal lung tissue	Опухолевая ткань/ Tumor tissue	Кровь/ Blood
К1	IIВ		16/малозначимая/ 16/insignificant	16/малозначимая/ 16/insignificant
Л1	IIIА	16/малозначимая/ 16/insignificant	16/значимая/ 16/significant	
С1	IIIА	33/малозначимая/ 33/insignificant	33/малозначимая/ 33/insignificant	

Проведенная работа отвечает этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. От лиц, участвовавших в исследовании, получено информированное согласие.

### Результаты исследования

В результате исследования была оценена частота встречаемости ВПЧ в исследуемых образцах на каждого пациента. ВПЧ был обнаружен у 3 (10,0 %) и не выявлен у 27 больных (90,0 %). У ВПЧ-негативных пациентов были проведены повторная процедура выделения ДНК и идентификация ВПЧ в исследуемых образцах. В результате было подтверждено отсутствие ВПЧ у данных пациентов.

В зависимости от инфицированности ВПЧ пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: ВПЧ-позитивные (n=3) и ВПЧ-негативные (n=27). В таблице 2 представлены полученные данные по определению ВПЧ ВКР для вирус-позитивных пациентов с РЛ. Показано, что для каждого из ВПЧ-позитивных больных наличие вируса идентифицировано в 2 из 3 исследуемых образцов на пациента. Для 100 % вирус-позитивных больных ВПЧ ВКР определен в опухолевой ткани легкого, для больных Л1 и С1 также ВПЧ определен в нормальной ткани легкого, для больного К1 – в крови. Наличие ВПЧ в нормальной ткани легкого или в крови может свидетельствовать о разных путях проникновения вируса в легкие – пероральном в первом случае и через кровь – во втором.

После генотипирования ВПЧ было определено, что у пациента К1 идентифицирован ВПЧ 16 типа в опухолевой ткани и крови, у пациента Л1 16 генотип вируса определен в нормальной и опухолевой ткани легкого, у 3-го пациента (С1) вирус также определен в нормальной и опухолевой ткани легкого, но выявлен 33 генотип. Далее в положительных образцах была определена вирусная нагрузка. Ви-

русная нагрузка менее  $10^5$  геномных эквивалентов (ГЭ) ВПЧ ВКР в соскобе или  $10^3$  ГЭ, приходящихся на  $10^5$  клеток человека, считается клинически малозначимой, а количество вируса более  $10^5$  ГЭ, приходящихся на  $10^5$  клеток, обозначается как повышенная нагрузка. В нашем исследовании было показано, что в подавляющем большинстве случаев определена клинически малозначимая вирусная нагрузка в ВПЧ+ образцах, полученных от пациентов с РЛ. Необходимо отметить, что единственным образцом с клинически значимой вирусной нагрузкой оказалась опухолевая ткань пациента Л1 (табл. 2).

Далее была оценена степень интеграции вируса у ВПЧ16-позитивных больных РЛ. Так, было показано, что в опухолевой ткани пациента К1 выявлена смешанная форма вируса, тогда как в крови этого пациента вирус находился в эписомальной форме. При этом в опухолевой ткани пациента Л1 выявлена интегрированная форма вируса, тогда как в нормальной ткани вирус присутствовал в смешанной форме.

Последним этапом работы была оценка безметастатической выживаемости больных РЛ в зависимости от инфицированности ВПЧ ВКР. Было обнаружено, что у ВПЧ-позитивных пациентов наблюдается 100 % 5-летняя безметастатическая выживаемость, тогда как у ВПЧ-отрицательных пациентов этот показатель составил 63 % (рис. 1). Различия статистически не значимы из-за малочисленности первой группы (log-rank test, p=0,28). Несмотря на малочисленность выборки, полученные данные о благоприятном исходе у больных раком легкого при наличии ВПЧ являются очень интересными и требуют дальнейшие исследования.

### Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что частота встречаемости ВПЧ ВКР в опухолевой ткани у больных немелкоклеточным раком легкого на примере выборки Томского региона составляет 10,0 %, а частота встречаемости ВПЧ ВКР в нормальной ткани легкого этих же пациентов составляет 6,7 %. При этом, согласно данным метаанализа 2015 г., наличие ВПЧ-инфекции в ткани легкого связано с риском развития рака

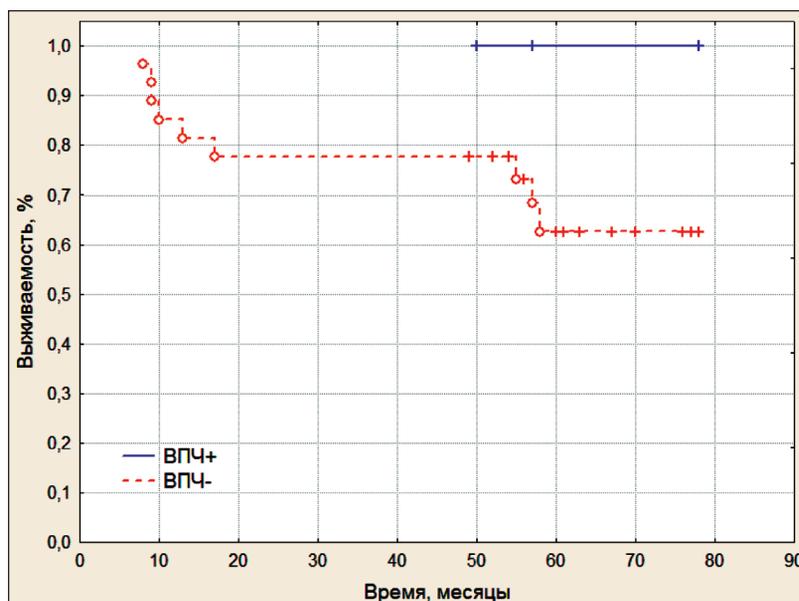


Рис. 1. Безметастатическая выживаемость ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных больных раком легкого (log-rank test, p=0,28)  
 Fig. 1. Non-metastatic survival of HPV-positive and HPV-negative patients with lung cancer (log-rank test, p=0.28)

легкого (OR=5,67, 95 % CI: 3,09–10,40, p<0,001). В опухолевой и нормальной ткани распространенность ВПЧ 16 типа составила 19,8 % и 3,37 % соответственно. Аналогичный результат получен при анализе ВПЧ 18 типа – 18,59 % в опухолевой ткани и 5,24 % в нормальной [11]. Полученные данные согласуются с результатами проведенного ранее собственного метаанализа, согласно которому частота встречаемости ВПЧ в опухолевой ткани при РЛ составила 28,7 %, при частоте встречаемости ВПЧ в нормальной ткани легкого – 7,6 % [8].

Интересные данные были получены при определении типов ВПЧ ВКР в настоящей работе. Классическим лидером по частоте встречаемости признан ВПЧ 16 генотипа (66,7 % случаев), что также согласуется с данными литературы, в которых именно ВПЧ определен как агент высокого канцерогенного риска при опухолях различных локализаций [12, 13]. Важно отметить, что также был определен и ВПЧ 33 генотипа. Полученные в исследовании факты важны в эпидемиологическом плане, поскольку в литературе опубликованы данные по особенностям распространения ВПЧ ВКР при раке шейки матки в Томской области, согласно которым в регионе 2-е и 3-е место занимает ВПЧ типов 33 и 31 – 11,9 и 10,4 % соответственно. Однако для подтверждения особенностей циркулирования ВПЧ ВКР при немелкоклеточном раке легкого в Томской области требуется увеличение выборки больных и дальнейшие эпидемиологические исследования.

При анализе 100 образцов опухолевой ткани легкого установлено, что частота ВПЧ-положительных больных РЛ составляет 19 %, причем распределение генотипов ВПЧ было следующим: ВПЧ 16 – 8 (42,1 %); ВПЧ 11 – 3 (15,8 %); ВПЧ 6 – 1 (5,2 %); ВПЧ 59 – 1 (5,2 %); ВПЧ 33 – 2 (10,5 %); ВПЧ 31 – 2 (10,5 %), ВПЧ 18 – 2 (10,5 %) случая [14].

Поскольку сам факт инфицирования ВПЧ даже высокого онкогенного риска не позволяет в полной мере судить о вероятности возникновения рака, необходимо учитывать и другие показатели ВПЧ-инфекции, которые коррелируют с тяжестью патологического процесса и позволяют оценивать риск злокачественной трансформации у каждого пациента. Одним из таких показателей онкогенности вируса является вирусная нагрузка. Согласно данным исследований значения вирусной нагрузки в качестве предиктора развития РЛ, как правило, выявляется очень низкая вирусная нагрузка: менее одной копии вируса на клетку в исследуемых образцах [15]. Это подтверждается другими исследованиями, в которых выявлена очень низкая вирусная нагрузка в опухолевой ткани легкого – 0,02 [16] и 0,003 [17]. Данное явление может быть обусловлено так называемым механизмом «Hit-and-run», когда происходит интеграция вируса в клетку с последующей элиминацией вирусного генома. Некоторые авторы считают, что даже низкая вирусная нагрузка (1–2 копии на клетку) достаточна для запуска канцерогенеза в ткани легкого [18]. В настоящее время не найдены публикации, освещающие вопрос исследования физического статуса ВПЧ в ткани опухоли легкого. Результат этой части исследования сложно интерпретировать в силу малочисленности выборки, однако впервые полученные данные о физическом статусе ВПЧ 16 типа при РЛ фактически указывают на возможность и необходимость определения данного вирусологического критерия даже при малой концентрации ДНК ВПЧ.

Вопрос о связи между ВПЧ-инфекцией при РЛ и выживаемостью до сих пор остается неопределенным, в первую очередь это связано с малым количеством исследований по данной тематике. Тем не менее имеющиеся в литературе данные

согласуются с результатами настоящего исследования. Так, J.L. Wang et al. показали, что больные с ВПЧ 16 и 18 типов в аденокарциноме легких имеют более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами без наличия вируса в опухоли [19]. С. Ragin et al. также показали, что наличие вируса в опухолевой ткани у пациентов с РЛ сопряжено с хорошим прогнозом заболевания [20]. Хороший исход при наличии ВПЧ-инфекции также отмечается и при других локализациях злокачественных новообразований: раке гортани и ротоглотки [21], раке шейки матки [10] и колоректальном раке [13].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 21(3): 3–12. [Mukerija A.F., Zaridze D.G. Epidemiology and prevention of lung cancer. Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2010; 21(3): 3–12. (in Russian)].
2. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukerija A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Chen C., Goodman G., Field J.K., Liloglou T., Xinarianos G., Cassidy A., McLaughlin J., Liu G., Narod S., Krokan H.E., Skorpén F., Elvestad M.B., Hveem K., Vatten L., Linseisen J., Clavel-Chapelon F., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Lund E., Martínez C., Bingham S., Rasmussen T., Hainaut P., Riboli E., Ahrens W., Benhamou S., Lagiou P., Trichopoulos D., Holcatová I., Merletti F., Kjaerheim K., Agudo A., Macfarlane G., Talamini R., Simonato L., Lowry R., Conway D.I., Znaor A., Healy C., Zelenika D., Boland A., Delapine M., Foglio M., Lechner D., Matsuda F., Blanche H., Gut I., Heath S., Lathrop M., Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008 Apr 3; 452(7187): 633–7. doi: 10.1038/nature06885.
3. Herceg Z., Vaissière T. Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics*. 2011 Jul; 6(7): 804–19. doi: 10.4161/epi.6.7.16262.
4. Langevin S.M., Kratzke R.A., Kelsey K.T. Epigenetics of lung cancer. *Transl Res*. 2015 Jan; 165(1): 74–90. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.001.
5. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.Н., Бычков В.А., Коломиец Л.А., Лутяев Н.В. Интегративная и эпизомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. Вопросы вирусологии. 2016; 61(6): 270–74. [Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Karabut I.V., Churuksaeva O.N., Shpileva O.N., Bychkov V.A., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Problems of Virology*. 2016; 61(6): 270–74. (in Russian)] doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.
6. Klein F., Kotb W.F.A., Petersen I. Incidence of human papillomavirus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2009; 65(1): 13–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.10.003.
7. Go C., Schwartz M.R., Donovan D.T. Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis: viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003; 112(4): 298–302. doi: 10.1177/000348940311200402.
8. Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Litviakov N.V. Human papillomavirus and lung cancer: an overview and a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Aug; 145(8): 1919–37. doi: 10.1007/s00432-019-02960-w.
9. Galvan A., Noci S., Taverna F., Lombardo C., Franceschi S., Pastorino U., Dragani T.A. Testing of human papillomavirus in lung cancer and non-tumor lung tissue. *BMC Cancer*. 2012 Nov; 12: 512. doi: 10.1186/1471-2407-12-512.
10. Ibragimova M., Tsyganov M., Shpileva O., Churuksaeva O., Bychkov V., Kolomiets L., Litviakov N. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer. *Neoplasma*. 2018; 65(3): 441–448. doi: 10.4149/neo\_2018\_170414N277.

## Заключение

В результате проведенного исследования получены данные о частоте распространения ВПЧ ВКР среди больных немелкоклеточным раком легкого Томской области, определены вирусная нагрузка у ВПЧ-позитивных пациентов и физический статус вируса для ВПЧ16-позитивных больных. Получены данные по безметастатической выживаемости ВПЧ-позитивных и ВПЧ-отрицательных больных РЛ. Для ВПЧ-позитивных больных определена 100 % безметастатическая выживаемость. Следует провести дальнейшие исследования и обратить пристальное внимание на определение наличия ВПЧ как на маркер благоприятного исхода при раке легкого.

11. Zhai K., Ding J., Shi H.Z. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *J Clin Virol*. 2015 Feb; 63: 8490. doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.014.
12. Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Лутяев Н.В. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи. 2019; 9(2): 43–51. [Pevzner A.M., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review). *Head and Neck Tumors*. 2019; 9(2): 43–52. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-43-52.
13. Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and colorectal cancer. *Medical Oncology*. 2018; 35(11): 1–6. doi: 10.1007/s12032-018-1201-9.
14. Sarchianaki E., Derdas S.P., Ntaoukakis M., Vakonaki E., Lagoudaki E.D., Lasithiotaki I., Sarchianaki A., Koutsopoulos A., Symvoulakis E.K., Spandidos D.A., Antoniou K.M., Sourvinos G. Detection and genotype analysis of human papillomavirus in non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol*. 2014 Apr; 35(4): 3203–9. doi: 10.1007/s13277-013-1419-2.
15. Koshiol J., Rotunno M., Gillison M.L., Van Doorn L.J., Chaturvedi A.K., Tarantini L., Song H., Quint W.G., Struijk L., Goldstein A.M., Hildesheim A., Taylor P.R., Wacholder S., Bertazzi P.A., Landi M.T., Caporaso N.E. Assessment of human papillomavirus in lung tumor tissue. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 16; 103(6): 501–7. doi: 10.1093/jnci/djr003.
16. Baba M., Castillo A., Koriyama C., Yanagi M., Matsumoto H., Natsugoe S., Shuyama K.Y., Khan N., Higashi M., Itoh T., Eizuru Y., Aikou T., Akiba S. Human papillomavirus is frequently detected in gefitinib-responsive lung adenocarcinomas. *Oncol Rep*. 2010; 23(4): 1085–92. doi: 10.3892/or\_00000736.
17. Kato T., Koriyama C., Khan N., Samukawa T., Yanagi M., Hamada T., Yokomakura N., Otsuka T., Inoue H., Sato M., Natsugoe S., Akiba S. EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Nov; 78(2): 144–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.08.011.
18. Aguayo F., Castillo A., Koriyama C., Higashi M., Itoh T., Capetillo M., Shuyama K., Corvalan A., Eizuru Y., Akiba S. Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile. *Br J Cancer*. 2007 Jul 2; 97(1): 85–91. doi: 10.1038/sj.bjc.6603848.
19. Wang J.L., Fang C.L., Wang M., Yu M.C., Bai K.J., Lu P.C., Liu H.E. Human papillomavirus infections as a marker to predict overall survival in lung adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2014; 134(1): 65–71. doi: 10.1002/ijc.28349.
20. Ragin C., Obikoya-Malomo M., Kim S., Chen Z., Flores-Obando R., Gibbs D., Koriyama C., Aguayo F., Koshiol J., Caporaso N.E., Carpagano G.E., Ciotti M., Dosaka-Akita H., Fukayama M., Goto A., Spandidos D.A., Gorgoulis V., Heideman D.A., van Boerdonk R.A., Hiroshima K., Iwakawa R., Kastrinakis N.G., Kinoshita I., Akiba S., Landi M.T., Eugene Liu H., Wang J.L., Mehra R., Khuri F.R., Lim W.T., Owonikoko T.K., Ramalingam S., Sarchianaki E., Syrjanen K., Tsao M.S., Sykes J., Hee S.W., Yokota J., Zaravinos A., Taioli E. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. *Carcinogenesis*. 2014 Jun; 35(6): 1267–75. doi: 10.1093/carcin/bgu038.
21. Bychkov V.A., Nikitina E.G., Ibragimova M.K., Kaigorodova E.V., Choinzonov E.L., Litviakov N.V. Comprehensive meta-analytical summary on human papillomavirus association with head and neck cancer. *Exp Oncol*. 2016 Jun; 38(2): 68–72.

Поступила/Received 03.06.2020  
Принята в печать/Accepted 29.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ибрагимова Марина Константиновна**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

**Цыганов Матвей Михайлович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

**Певзнер Алина Михайловна**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: alin.pevzner@gmail.com. SPIN-код: 3847-3522. ORCID: 0000-0002-9657-9058.

**Родионов Евгений Олегович**, старший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. AuthorID (РИНЦ): 562287. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Миллер Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. AuthorID (РИНЦ): 558789. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

**Тузиков Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431. AuthorID (РИНЦ): 455003. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

**Литвяков Николай Васильевич**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

ВКЛАД АВТОРОВ

**Ибрагимова Марина Константиновна**: разработка концепции научной работы, статистическая обработка.

**Цыганов Матвей Михайлович**: разработка концепции научной работы.

**Певзнер Алина Михайловна**: анализ научной работы, методология.

**Родионов Евгений Олегович**: анализ научной работы.

**Черемисина Ольга Владимировна**: анализ научной работы.

**Миллер Сергей Викторович**: анализ научной работы.

**Тузиков Сергей Александрович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Литвяков Николай Васильевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Финансирование**

*Работа поддержана грантом РФФИ № 20-015-00023 «Исследование роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе немелкоклеточного рака легкого».*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ABOUT THE AUTHORS

**Marina K. Ibragimova**, Junior Researcher, Laboratory Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: imk1805@yandex.ru. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

**Matvey M. Tsyganov**, PhD, Researcher, Laboratory Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

**Alina M. Pevzner**, Laboratory Assistant Researcher, Laboratory Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9657-9058.

**Evgenii O. Rodionov**, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

**Olga V. Cheremisina**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Sergey V. Miller**, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

**Sergey A. Tuzikov**, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

**Nikolay V. Litviakov**, DSc, Head of the Laboratory Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Marina K. Ibragimova**: study conception, statistical data analysis.

**Matvey M. Tsyganov**: study conception.

**Alina M. Pevzner**: study analysis, methodology.

**Evgenii O. Rodionov**: study analysis.

**Olga V. Cheremisina**: study analysis.

**Sergey V. Miller**: study analysis.

**Sergey A. Tuzikov**: critical revision for important intellectual content.

**Nikolay V. Litviakov**: critical revision for important intellectual content.

#### **Funding**

*The study was funded by RFBR, project number 20-015-00023.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: Ахмалтдинова Л.Л., Сирота В.Б., Жумалиева В.А., Кадырова И.А., Бабенко Д.Б., Тауешева З.Б., Тайжанова Д.Ж., Ибраева А.С., Авдиенко О.В. Мультиплексное определение онкомаркеров на разных стадиях колоректального рака. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-61-67

For citation: Akhmaltdinova L.L., Sirota V.B., Zhumaliyeva V.A., Kadyrova I.A., Babenko D.B., Tauesheva Z.B., Taizhanova D.Zh., Ibraeva A.S., Avdienko O.V. Multiplex detection of tumor markers for different stages of colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-61-67

## МУЛЬТИПЛЕКСНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Л.Л. Ахмалтдинова, В.Б. Сирота, В.А. Жумалиева, И.А. Кадырова,  
Д.Б. Бабенко, З.Б. Тауешева, Д.Ж. Тайжанова, А.С. Ибраева, О.В. Авдиенко

НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан  
Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. E-mail: ahmaltdinova@qmu.kz

### Аннотация

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости, в том числе в азиатских странах. В Республике Казахстан прирост заболеваемости раком ободочной кишки за последнее десятилетие составил 23 %, раком прямой кишки – 17 %. Несмотря на действующие программы скрининга колоректального рака, продолжается поиск новых, в том числе сывороточных, маркеров для ранней диагностики, а у пациентов с выявленным КРР – панелей маркеров для прогноза течения заболевания. **Целью исследования** является изучение диагностической ценности и динамики сывороточных биомаркеров у больных КРР разных стадий. **Материал и методы.** Биомаркеры изучены иммунофлуоресцентным методом с использованием технологии XMar, который включал в себя одновременное иммунофлуоресцентное определение на магнитных сферах CA125, CA15–3, CA19–9, CEA, CYFRA21–1, sFAS, sFasL, HE4, Остеопонтин, VEGF-A, PD-L1. **Результаты.** Показано, что уровень исследованных маркеров не имел значимых различий у здоровых лиц и у больных с неонкологической патологией толстой кишки. При КРР выявлена статистически значимая зависимость уровня только 2 биомаркеров – CEA и ОПН – от стадии заболевания. У больных КРР IV стадии наблюдается значимое повышение CA125 по сравнению с новообразованиями I–III стадий. Такие маркеры, как CA19–9, HE-4, CA15–3, CYFRA 21–1, наряду с CEA, могут быть предложены для применения в комплексной диагностической панели. Полученные результаты позволяют сделать вывод о диагностических перспективах маркера PD-L1 при колоректальном раке.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, онкомаркеры, CEA, PD-L1, остеопонтин.

## MULTIPLEX DETECTION OF TUMOR MARKERS FOR DIFFERENT STAGES OF COLORECTAL CANCER

L.L. Akhmaltdinova, V.B. Sirota, V.A. Zhumaliyeva, I.A. Kadyrova,  
D.B. Babenko, Z.B. Tauesheva, D.Zh. Taizhanova, A.S. Ibraeva, O.V. Avdienko

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan  
40, Gogolya Street, Karaganda, 100008, Kazakhstan. E-mail: ahmaltdinova@qmu.kz

### Abstract

**Introduction.** Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. In the Republic of Kazakhstan, over the past decade, the incidence rates of colon and rectal cancers have increased by 23 % and 17 %, respectively. Although colorectal cancer screening rates have increased over time, it is necessary to identify new serum markers for early detection and prognosis of this cancer. **The aim of the study** was to evaluate the

diagnostic value of serum biomarkers for colorectal cancer. **Material and Methods.** Biomarkers were studied by immunofluorescence method using XMap technology, which included simultaneous immunofluorescence determination on magnetic spheres CA125, CA15–3, CA19–9, CEA, CYFRA21–1, sFAS, sFasL, HE4, Osteopontin, VEGF-A, PD-L1. **Results.** The study showed no significant differences in the levels of markers between healthy subjects (control group) and patients with bowel diseases. In cancer patients, CEA and OPN markers increased with increasing tumor stage, and were significantly higher than those observed in patients with bowel diseases and controls. The CA125 marker was significantly higher in patients with stage IV cancer than in patients with I–III stages. **Conclusion.** Our study revealed that the new PD-L1 marker can serve as a significant biomarker for colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, oncomarker, biomarker, laboratory diagnostics, CEA, PD-L1, osteopontin.

## Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн больных раком толстой кишки и около 700 тыс. смертей от этого заболевания. Существует высокая географическая и этническая вариативность в распространении рака ободочной и прямой кишки в различных странах мира. Так, в государствах Юго-Восточной Азии рак ободочной и прямой кишки выявляется в 10–20 раз реже, чем в странах Европы, США, Японии [1–3]. В 2017 г. в Республике Казахстан рак ободочной кишки в структуре онкологической заболеваемости занимал 6-е место, рак прямой кишки – 8-е место. При этом прирост заболеваемости раком ободочной кишки за последнее десятилетие составил 23 %, раком прямой кишки – 17 % [4, 5].

Скрининг колоректального рака (КРР) позволил увеличить выявляемость данной патологии на ранних, зачастую бессимптомных стадиях. Мировое научное сообщество продолжает разработку маркеров, в том числе на основе панелей сывороточных биомаркеров для ранней диагностики. При верифицированном диагнозе биомаркеры имеют прогностическую значимость для оценки течения заболевания. Малоинвазивная диагностика с помощью исследования сывороточных показателей могла бы решить проблему раннего выявления онкологических заболеваний и определения тактики лечения. Однако низкая диагностическая эффективность и низкая специфичность большинства маркеров не позволяют внедрить их в повседневную клиническую практику [6–10]. Изучение динамики биомаркеров с клиническими проявлениями, стадией и исходами заболевания может способствовать их внедрению в диагностические и персонализированные лечебные алгоритмы.

**Цель исследования** – изучение диагностической ценности и динамики сывороточных биомаркеров у больных колоректальным раком.

## Материал и методы

В сравниваемые группы были включены лица казахской национальности, которые определяют себя, своих биологических родителей, а также биологических бабушек и дедушек по материнской и отцовской линии как «казах-казахка». На проведение исследований получено разрешение Комитета

по биоэтике КГМУ № 305 от 19 мая 2017 г. Во всех случаях было получено информированное согласие на участие в исследовании.

1-я (контрольная) группа была представлена 53 условно здоровыми лицами, средний возраст которых составил (Me[Q1; Q3]) 47 [43; 57] лет. Лица, включенные в данную группу, не имели родственников первой, второй и третьей линии родства, страдавших злокачественными новообразованиями любой локализации. Во всех случаях выполнялись экспресс-тест кала на скрытую кровь и фиброколоноскопия в рамках национального скрининга.

2-я (сравнения) группа включала 55 больных с неспецифическими заболеваниями кишечника, средний возраст – 59,5 [53,3; 65] года. По данным фиброколоноскопии в 37,1 % случаев выявлен язвенный колит, в 62,9 % – полипы толстой кишки. Во всех случаях диагноз гистологически подтвержден.

3-я (основная) группа состояла из 309 больных КРР (табл. 1), средний возраст – 66 [60; 72] лет. Диагноз во всех случаях был гистологически верифицирован как аденокарцинома, морфологическое исследование проводилось в цитологической и морфологической лабораториях КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды. Для стадирования рака использовали классификацию TNM Международного противоракового союза. Больные с наследственной формой КРР исключались из исследования.

Забор крови проводился в утренние часы, натощак. Для исследования сывороточных биомаркеров кровь забирали до оперативного вмешательства. Использовали иммунофлуоресцентный метод мультиплексного определения на магнитных сферах следующих анализатов: CA125, CA15–3, CA19–9, CEA, CYFRA21–1, sFAS/TNFRSF6, sFasL, HE4, остеопонтин, VEGF-A с помощью панели «Human Circulation Biomarker» серии Milliplex Map (Millipor). Маркер PD-L1 определяли иммунофлуоресцентным методом с помощью набора Human ProcartaPlex™ Kit (Termo Fisher) с использованием технологии XMap.

Статистический анализ проводился в программах R statistics (Compare Groups R packages) и SPSS (IBM). Использовали непараметрические

Таблица 1/Table 1

**Характеристика больных КРР в основной группе**  
**Characteristics of patients in the study group**

Параметр/Parameter	I стадия/I stage (n=98)	II стадия/II stage (n=146)	III стадия/III stage (n=40)	IV стадия/IV stage (n=25)
Мужчин/Male	55 (56 %)	73 (50 %)	22 (56 %)	17 (68 %)
Женщин/Female	43 (44 %)	73 (50 %)	18 (44 %)	8 (32 %)
Средний возраст, лет/ Age, years	66 [60; 72]	66 [60; 73]	64 [59; 71]	62 [52,5; 68]

Таблица 2/Table 2

**Содержание биомаркеров в сравниваемых группах**  
**Content of biomarkers in the study groups**

Маркер/ Marker	Контрольная группа/ Control group (n=53)	Группа сравнения/ Comparison group (n=55)	Больные КРР/Patients with CRC				KW
			I стадия/ I stage (n=98)	II стадия/ II stage (n=146)	III стадия/ III stage (n=40)	IV стадия/ IV stage (n=25)	
СЕА, пг/мл	879 [539; 1580]	978,360 [565,4; 1605,6]	2087,4* [843,3; 3098,0]	2940,1* [1402,6; 7036,5]	3771,5* [1388,7; 15268,6]	6521,9* ** [2137,5; 30254,2]	p<0,0001
ОРН, пг/мл	4637 [2889; 6559]	4344 [2909; 6944]	4747,0 [2874,7; 7103,5]	5895,0* [3969,8; 12030,6]	7438,1* [4685,8; 13799,7]	8661,3* ** [4249,7; 13297,9]	p<0,0001
СА19–9, Ед/мл	6,08 [4,21; 9,52]	4,360 [2,8; 9,67]	11,03* [3,36; 15,42]	10,66* [4,19; 17,06]	9,525* [4,45; 13,6]	17,26* ** [8,73; 70,43]	p<0,0001
СА125, Ед/мл	4,81 [2,39; 6,42]	2,860 [2,18; 6,81]	5,47 [3,67; 16,59]	4,995 [2,00; 10,52]	3,78 [1,93; 11,93]	21,72* ** [7,34; 55,58]	p=0,0001
НЕ-4, пг/мл	2414 [1744; 5606]	4896 [1376; 7114]	7354,6* [5210,4; 8603,4]	7015,0* [4337,1; 8812,8]	6312,5* [4890,6; 8460,1]	8081,5* [3605,7; 15441,9]	p<0,0001
VEGF, пг/мл	88,3 [47,1; 117,0]	84,809 [44,0; 121,56]	94,432 [86,50; 136,87]	107,940 [79,15; 157,0]	113,75 [81,84; 158,5]	98,2 [59,84; 168,44]	p=0,14
СА15–3, Ед/мл	7,00 [4,6; 10,56]	6,36 [4,6; 11,6]	12,11* [8,15; 55,97]	8,73 [5,09; 18,48]	7,87 [4,47; 23,35]	18,12 [5,23; 72,15]	p=0,026
СУFRA21–1, пг/мл	892,0 [712; 580]	889,200 [752,4; 1323,8]	1464,6* [1026,9; 2097,3]	1230,9* [855,8; 2005,4]	1057,6* [788,3; 2369,3]	3441,0* ** [1899,4; 10988,0]	p<0,0001
PD-L1, пг/мл	8,40 [0,00; 14,39]	12,040 [0,0; 31,37]	32,384 [0,00; 40,99]	31,37* [0,00; 44,53]	29,9* [0,00; 37,4]	38,45* [0,00; 44,53]	p=0,043
SFAS, пг/мл	1626,0 [1225; 2268]	1884,990 [1283,3; 2847,9]	1688,9 [1353,4; 2560,7]	2158,9 [1541,9; 2979,1]	2035,9 [1645,6; 3016,9]	2014,3 [1681,0; 2813,5]	p=0,055
sFASL, пг/мл	37,88 [22,190 ; 49,35]	37,350 [24,9; 70,57]	53,88 [29,29; 73,43]	54,54 [33,83; 76,16]	46,8 [21,0; 67,2]	78,92 [43,78; 96,45]	p=0,07

Примечание: KW – Краскелл–Уоллис тест; \* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05); \*\* – различия статистически значимы между показателями у больных КРР I стадии и IV стадии (p<0,05, тест Манна–Уитни).

Note: KW – Kruskal-Wallice test; \* – differences are statistically significant in comparison with the control group (p<0.05); \*\* – statistically significant differences between indicators in patients with CRC stage I and stage IV (p<0.05, Mann-Whitney test).

критерии Крускала–Уоллиса для межгруппового сравнения Манна–Уитни с поправкой Холми для множественных сравнений.

**Результаты исследования**

Результаты анализа исследованных маркеров представлены в табл. 2. Так, классический биомаркер колоректального рака СЕА при всех стадиях опухоли показывал значимые различия с контролем и группой сравнения (контроль vs КРР I стадии – p=0,004; контроль vs КРР II стадии – p<0,0001; контроль vs КРР III стадии – p=0,006; контроль vs КРР IV стадии – p<0,0001). Наблюдается про-

грессивный рост уровня антигена в зависимости от стадии процесса: при КРР I стадии – 2087,4 пг/мл, при КРР IV стадии – 6524,9 пг/мл (p=0,012). Показатели диагностической значимости маркера при КРР (cut-off 2,5 нг/мл) составили: чувствительность – 51,6 %, специфичность – 91,5 %.

Уровень остеопантина (ОРН) у больных КРР I стадии не отличался от показателей в контрольной группе. Однако наблюдался прогрессивный рост уровня ОРН в 1,2 раза по мере увеличения распространенности опухоли – с 4747,0 пг/мл до 8661,3 пг/мл (контроль vs КРР II стадии – p<0,001; контроль vs КРР III стадии – p<0,0001; контроль vs

KPP IV стадии –  $p=0,005$ ; KPP I стадии vs KPP IV стадии –  $p<0,0015$ ).

Уровень СА19–9 в основной группе значимо отличался от показателей в контрольной группе (контроль vs KPP I стадии –  $p=0,012$ ; контроль vs KPP II стадии –  $p<0,0001$ ; контроль vs KPP III стадии –  $p<0,0001$ ; контроль vs KPP IV стадии –  $p<0,0001$ ). Однако диапазон изменений при локализованном и местнораспространенном KPP I–III стадии слишком мал, чтобы использовать маркер в клинической практике. Значительный рост уровня СА19–9 наблюдался только при KPP IV стадии по сравнению с KPP I стадии ( $p=0,03$ ).

При анализе динамики СА125 установлено, что только при KPP IV стадии отмечен резкий рост этого показателя по сравнению с контрольной группой, группой сравнения и KPP I стадии ( $p<0,0001$ ). Белок эпидимуса человека HE-4 не часто используется при KPP, однако выявлены значимые отличия у больных KPP по сравнению с контрольной группой: при I стадии –  $p=0,02$ ; при II стадии –  $p=0,001$ ; при III стадии –  $0,007$ ; при IV стадии –  $p=0,007$ . Однако различий в уровне этого показателя у больных KPP с разными стадиями не выявлено. Также у больных основной группы не было выявлено динамики изменений уровня VEGF.

Анализ уровня СА15–3 показал противоречивые результаты, максимальные значения фиксировались при KPP I ( $p=0,02$ ) и IV стадии, но у больных с диссеминированным процессом из-за большого разброса данных различия не достигали уровня значимости ( $p=0,07$ ). Уровень CYFRA21–1 демонстрировал прогрессивный рост у пациентов с KPP I–III стадий ( $p=0,002$ ;  $0,008$ ;  $0,07$  соответственно) и резко возрастал при KPP IV стадии –  $p<0,0001$  по сравнению с контролем,  $p=0,009$  – по сравнению с больными KPP I стадии. Уровень SFAS в сыворотке больных KPP практически не отличался от показателей маркера в контрольной группе. При исследовании sFASL отмечен его стабильный уровень при KPP I–III стадии с небольшим увеличением у больных KPP IV стадии.

Уровень PD-L1 в основной группе возрастает в 3,8–4,5 раза относительно группы контроля, в которой этот показатель равен 8,4 пг/мл, тогда как при KPP I стадии – 32,3 пг/мл ( $p=0,08$ ), при KPP IV стадии – 38,45 пг/мл. Однако значимые различия по сравнению контрольной группой отмечены у больных KPP II стадии –  $p=0,016$ ; III стадии –  $p=0,032$ , IV стадии –  $p=0,048$ .

### Обсуждение

Анализ на сывороточные биомаркеры отличается доступностью, малоинвазивностью, низкой стоимостью, что позволяет рассчитывать на их применение в целях диагностики, мониторинга или прогноза течения заболевания. Однако их диа-

гностическая эффективность остается предметом дискуссии в литературе [6, 7].

СЕА – клинически значимый сывороточный маркер KPP, но показана его недостаточная специфичность и чувствительность (чувствительность теста колеблется от 25 до 80 % в зависимости от степени дифференцировки и распространенности опухолевого процесса), он применяется в различных диагностических панелях. По данным литературы, высокий исходный уровень СЕА в сыворотке крови (более 25 нг/мл) свидетельствует о риске раннего рецидива KPP после радикальной операции [11–13]. По результатам нашего исследования, медианный уровень СЕА лучше остальных маркеров был связан со стадией процесса и отличался хорошим диагностическим диапазоном (при KPP I стадии уровень СЕА возрастал в 2,4 раза по сравнению с группой контроля, при KPP IV стадии он увеличился в 7,4 раза).

Остеопонтин (OPN) считается крайне перспективным маркером и ассоциируется с опухолевой прогрессией [14–16], однако до его реального применения в клинике еще далеко. В нашем исследовании этот показатель не изменялся при KPP I стадии, последовательно и равномерно возрастая по мере увеличения распространенности опухолевого процесса.

Гликопротеин СА19–9 является вторым по частоте применения маркером в диагностике KPP, обычно он применяется вместе с СЕА [17–19]. Метаанализ 2018 г. выявил связь между высоким уровнем СА19–9 в сыворотке с низкой выживаемостью у больных KPP. По данным этого исследования, анализ пациентов с BRAF-положительными и отрицательными опухолями только по уровню СА19–9 с достаточной вероятностью идентифицирует подгруппу с агрессивным типом опухоли ( $OR=4,35$ ). Оба маркера (СЕА и СА19–9) отражают степень распространенности опухолевого процесса [20]. В нашем исследовании маркер значимо повышался при всех стадиях заболевания в основной группе.

СА125 редко и не всегда успешно применяется при колоректальном раке [21], оставаясь главным диагностическим маркером рака яичников, но в последние годы появились исследования, которые подтверждают роль СА125 в перитонеальной инвазии [22, 23]. С.О. Huang et al. обнаружили связь уровня СА125 у больных с метастазами KPP при нормальном уровне СЕА, что может быть полезно при оценке распространенности опухолевого процесса [24]. Наши данные показали значимость уровня СА125 только при KPP IV стадии.

В ряде исследований показано наличие гиперэкспрессии HE-4 человека при некоторых злокачественных опухолях, в частности при раке яичников и эндометрия. Однако Y.N. Kemal et al. продемонстрировали значимое повышение уровня HE-4 у больных KPP III–IV стадии и у пациентов

с высоким уровнем СА19–9 ( $p < 0,01$ ) [25]. Наши результаты частично подтверждают эти данные, в основной группе уровень HE-4 значимо отличается от контроля, однако различий между больными КРР с разными стадиями не обнаружено.

Муцин 1 (MUC-1) или СА15–3 подтвержден в качестве ценного биомаркера для диагностики ранних форм рака молочной железы [26]. В литературе есть исследования, в которых показано, что СА15–3 может рассматриваться в качестве независимого предиктора развития колоректального рака [27]. В нашем исследовании мы получили значимые различия уровня СА15–3 только у больных КРР I стадии.

VEGF как фактор ангиогенеза играет существенную роль в росте опухоли, в том числе при КРР, некоторые авторы находят тесные взаимосвязи между сывороточным и опухолевым уровнем VEGF [28]. Имеются данные, что определение уровня VEGF в крови, полученной из портальной вены, может быть использовано для эффективного прогноза развития метастазов у больных КРР [29], однако не все авторы разделяют эту точку зрения [30]. Результаты анализа сывороточного уровня VEGF, полученные в нашем исследовании, по статистической значимости и диапазону изменений не позволяют делать выводы о его диагностической эффективности.

Экспрессия мембраносвязанного Fas-лиганда (mFasL) в клетках рака толстой кишки служит потенциальным механизмом ингибирования иммунного ответа. Уровни sFasL в сыворотке значительно повышены у больных раком толстой кишки с экспрессией mFasL в опухоли, в связи с чем тест предложен в комплексной диагностической панели [31]. Изменение соотношения sFAS/sFASL в за-

висимости от ответа на лечение рассматривается в качестве показателя химиочувствительности опухоли [32]. В нашем исследовании не выявлено значимых различий в уровнях sFAS и sFASL.

Система PD-1/PD-L1 представляет собой один из самых заметных прорывов в понимании природы рака за последние годы [32]. Мы получили данные, что сывороточный уровень PD-1 однозначно повышается при всех стадиях онкологического заболевания и может рассматриваться как новый потенциальный онкомаркер. Стоит отметить высокую вариабельность этого показателя, причину которой еще предстоит выяснить.

### Заключение

Исследования уровня биомаркеров при КРР разных стадий могут раскрыть новые механизмы опухолевого роста, а также получить новые данные для диагностики, определения тактики лечения и прогноза. В проведенном исследовании не выявлено значимых различий между уровнями изученных онкомаркеров в группе здоровых лиц и у пациентов с неопухолевыми заболеваниями кишечника. У больных КРР зависимость между стадией процесса и уровнем биомаркеров выявлена только при анализе СЕА и ОПН. У больных КРР IV стадии наблюдался значительный подъем уровня СА125 по сравнению с более ранними стадиями заболевания. Такие маркеры, как СА19–9, HE-4, СА15–3, CYFRA21–1, могут быть предложены наряду с СЕА в комплексной диагностической панели. Исследование показало, что применение нового маркера PD-L1 при колоректальном раке может иметь диагностические перспективы, что требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brody H. Colorectal cancer. Nature. 2015 May 14; 521(7551): S1. doi: 10.1038/521S1a. PMID: 25970450.
2. 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.
3. Одинова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Стывакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 89–95. [Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Stivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95.
4. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2017 год (статистические материалы). КазНИИОнП. 2018. 128 с. [Indicators of the cancer service of the Republic of Kazakhstan for 2017 (statistical materials). KIOR. 2018. 128 p. (in Russian)].
5. Докхдырбай М., Есентаева С.Е., Толуханов Т.С., Бисмилдина Г.С., Умбетярова Л.Б. Анализ заболеваемости колоректальным раком в Республике Казахстан в 2009–2013 гг. Вестник КазНМУ. 2016; 1: 704–709. [Dokhdyrbai M., Esentaeva S.E., Toleukhanov T.S., Bismildina G.S., Umbetayarova L.B. Analysis of the incidence of colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan in 2009–2013. KazNMU Bulletin. 2016; 1: 704–709. (in Russian)].
6. Yotsukura S., Mamitsuka H. Evaluation of serum-based cancer biomarkers: a brief review from a clinical and computational viewpoint. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Feb; 93(2): 103–15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.002.
7. Lou E., Vogel R.L., Teoh D., Hoostal S., Grad A., Gerber M., Monu M., Lukaszewski T., Deshpande J., Linden M.A., Geller M.A. Assessment

- of Circulating Tumor Cells as a Predictive Biomarker of Histology in Women With Suspected Ovarian Cancer. Lab Med. 2018; 49(2): 134–9. doi: 10.1093/labmed/lmx084.
8. Voith von Voithenberg L., Crocetti E., Martos C., Dimitrova N., Giusti F., Randi G., Rooney R., Dyba T., Bettio M., Negrão Carvalho R. Cancer registries guardians of breast cancer biomarker information: A systematic review. Int J Biol Markers. 2019 Jun; 34(2): 194–199. doi: 10.1177/1724600819836097.
9. Otschi T., Nagano T., Tachihara M., Nishimura Y. Possible Biomarkers for Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel). 2019; 11(7): 935. doi: 10.3390/cancers1107093.
10. George A.P., Kuzel T.M., Zhang Y., Zhang B. The Discovery of Biomarkers in Cancer Immunotherapy. Comput Struct Biotechnol J. 2019 Apr 4; 17: 484–97. doi: 10.1016/j.csbj.2019.03.015.
11. Pellino G., Gallo G., Pallante P., Capasso R., De Stefano A., Maretto I., Malapelle U., Qiu S., Nikolaou S., Barina A., Clerico G., Reginelli A., Giuliani A., Sciaudone G., Kontovounisios C., Brunese L., Trompetto M., Selvaggi F. Noninvasive Biomarkers of Colorectal Cancer: Role in Diagnosis and Personalised Treatment Perspectives. Gastroenterol Res Pract. 2018 Jun 13; 2018: 2397863. doi: 10.1155/2018/2397863.
12. Nikolaou S., Qiu S., Fiorentino F., Rasheed S., Tekkis P., Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2018 Jul; 22(7): 481–498. doi: 10.1007/s10151-018-1820-3.
13. Tong G., Xu W., Zhang G., Liu J., Zheng Z., Chen Y., Niu P., Xu X. The role of tissue and serum carcinoembryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer – A retrospective cohort study. Cancer Med. 2018; 7(11): 5327–38. doi: 10.1002/cam4.1814.
14. Huang R.H., Quan Y.J., Chen J.H., Wang T.F., Xu M., Ye M., Yuan H., Zhang C.J., Liu X.J., Min Z.J. Osteopontin Promotes Cell Migration and Invasion, and Inhibits Apoptosis and Autophagy in Colorectal

Cancer by activating the p38 MAPK Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 41(5): 1851–1864. doi: 10.1159/000471933.

15. *Kamal A., Darwish R.K., Saad S., Salama M., El-Baradie T.S., Mahmoud H.G., Elshawy Y.* Association of Osteopontin Gene Polymorphisms with Colorectal Cancer. *Cancer Invest*. 2017; 35(2): 71–7. doi: 10.1080/07357907.2016.1247454.

16. *Wei R., Wong J.P.C., Kwok H.F.* Osteopontin a promising biomarker for cancer therapy. *J Cancer*. 2017 Jul 15; 8(12): 2173–2183. doi: 10.7150/jca.20480.

17. *Peltonen R., Österlund P., Lempinen M., Nordin A., Stenman U.H., Isoniemi H.* Postoperative CEA is a better prognostic marker than CA19-9, hCG $\beta$  or TATI after resection of colorectal liver metastases. *Tumour Biol*. 2018 Jan; 40(1): 1010428317752944. doi: 10.1177/1010428317752944.

18. *Yu Z., Chen Z., Wu J., Li Z., Wu Y.* Prognostic value of pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 level in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188139. doi: 10.1371/journal.pone.0188139.

19. *Kim N.H., Lee M.Y., Park J.H., Park D.I., Sohn C.I., Choi K., Jung Y.S.* Serum CEA and CA 19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia. *Yonsei Med J*. 2017 Sep; 58(5): 918–24. doi: 10.3349/yjm.2017.58.5.918.

20. *Liang S., Chang L.* Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis. *Biomark Med*. 2018 Apr; 12(4): 393–402. doi: 10.2217/bmm-2017-0206.

21. *Thomas D.S., Fourkala E.O., Apostolidou S., Gunu R., Ryan A., Jacobs I., Menon U., Alderton W., Gentry-Maharaj A., Timms J.F.* Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14; 113(2): 268–74. doi: 10.1038/bjc.2015.202.

22. *Gao Y., Wang J., Zhou Y., Sheng S., Qian S.Y., Huo X.* Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep*. 2018 Feb 9; 8(1): 2732. doi: 10.1038/s41598-018-21048-y.

23. *Chang S.J., Ge X.S., Xu Z.Y., Qi X.W., Chen X.P.* Lower serum CA125 level, negative vascular invasion, and wild BRAF were strongly associated with better 2-year disease-free survival in patients with stage III colorectal cancer who received adjuvant chemotherapy. *Cancer Biomark*. 2018; 22(1): 161–8. doi: 10.3233/CBM-181179.

24. *Huang C.J., Jiang J.K., Chang S.C., Lin J.K., Yang S.H.* Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov; 95(47): e5177. doi: 10.1097/MD.0000000000005177.

25. *Kemal Y.N., Demirag G.N., Bedir A.M., Tomak L., Derebey M., Erdem D.L., Gör U., Yücel I.* Serum human epididymis protein 4 levels in colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2017 Sep; 7(3): 481–485. doi: 10.3892/mco.2017.1332.

26. *Cao H., Fang X., Li H., Li H., Kong J.* Ultrasensitive detection of mucin 1 biomarker by immuno-loop-mediated isothermal amplification. *Talanta*. 2017 Mar 1; 164: 588–592. doi: 10.1016/j.talanta.2016.07.018.

27. *Attallah A.M., El-Far M., Ibrahim A.R., El-Desouky M.A., Omran M.M., Elbendary M.S., Attallah K.A., Qura E.R., Abdallah S.O.* Clinical value of a diagnostic score for colon cancer based on serum CEA, CA19-9, cytokeratin-1 and mucin-1. *Br J Biomed Sci*. 2018; 75(3): 122–7. doi: 10.1080/09674845.2018.1456309.

28. *Goulart A., Ferreira C., Rodrigues A., Coimbra B., Sousa N., Leão P.* The correlation between serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor VEGF receptor 3 in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2019 Jul; 97(1): 15–20. doi: 10.4174/ast.2019.97.1.15.

29. *Xu H., Ren Y.J., Liu K., Min X.L., Yang L., Zhou Y., Zheng J., Yang C.* Correlations of serum VEGF and MMP-2 levels with CLM in CRC patients and effects of TACE on their expressions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jun; 22(11): 3394–3401. doi: 10.26355/eur-rev\_201806\_15161.

30. *Karpuz T., Araz M., Korkmaz L., Kılınç I., Findik S., Karaagaç M., Eryılmaz M.K., Artac M.* The Prognostic Value of Serum Semaphorin3A and VEGF Levels in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Jun; 51(2): 491–497. doi: 10.1007/s12029-019-00263-4.

31. *Chen H., Qian J., Werner S., Cuk K., Knebel P., Brenner H.* Development and validation of a panel of five proteins as blood biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Clin Epidemiol*. 2017; 9: 517–26. doi: 10.2147/CLEP.S144171.

32. *Sun C., Mezzadra R., Schumacher T.N.* Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018; 48(3): 434–52. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.

Поступила/Received 19.04.2020  
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ахмалтдинова Людмила Леонидовна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией коллективного пользования научно-исследовательского центра НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). E-mail: ahmaltidinova@qmu.kz. SPIN-код: 9212-3265. Researcher ID (WOS): B-8152-2018. Author ID (Scopus): 56285614700. ORCID: 0000-0001-5602-6136.

**Сирота Валентина Брониславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 3667-1148. ORCID: 0000-0001-6777-6864.

**Жумалиева Вера Александровна**, доктор медицинских наук, ассистент профессора кафедры онкологии и лучевой диагностики, НАО «Медицинский университет Караганды»; хирург онкологического отделения Областного онкологического диспансера (г. Караганда, Казахстан). ORCID: 0000-0002-7221-5305.

**Кадырова Ирина Адильевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории коллективного пользования, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 2038-2991. ORCID: 0000-0001-7173-3138.

**Бабенко Дмитрий Борисович**, доктор медицинских наук, директор научно-исследовательского центра, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). E-mail: streampost@gmail.com. SPIN-код: 3567-2768. Researcher ID (WOS): P-8052-2017. ORCID: 0000-0003-2280-2146.

**Тауешева Зауреш Бакитжановна**, кандидат медицинских наук, ассистент профессора кафедры внутренних болезней № 1, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 6282-5045. ORCID: 0000-0001-5492-0046.

**Тайжанова Дана Жумагалиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 6295-5540. ORCID: 0000-0001-6971-8764.

**Ибраева Айгерим Сакеновна**, стажер-исследователь научно-исследовательского центра, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). E-mail: aigera.tokpanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9968-9404.

**Авдиденко Ольга Вячеславовна**, младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Казахстан). SPIN-код: 8822-3237. ORCID: 0000-0001-9122-1279.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Ахмалтдинова Людмила Леонидовна**: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, выполнение лабораторных исследований.

**Сирота Валентина Брониславовна**: дизайн исследования, клиническая часть работы, обследование и отбор экспериментальной группы, анализ научной работы, пересмотр черновика.

**Жумалиева Вера Александровна:** клиническая часть работы, обследование и отбор экспериментальной группы, анализ научной работы, участие в составлении черновика рукописи.

**Кадырова Ирина Адильевна:** статистическая обработка, анализ рукописи, внесение поправок.

**Бабенко Дмитрий Борисович:** дизайн исследования, разработка концепции, анализ рукописи.

**Тауешева Зауреш Бакитжановна:** клиническая часть работы, обследование и отбор группы сравнения, анализ научной работы, пересмотр черновика рукописи.

**Тайжанова Дана Жумагалиевна:** клиническая часть работы, обследование и отбор контрольной группы, анализ научной работы, участие в составлении черновика рукописи.

**Ибраева Айгерим Сакеновна:** лабораторная часть работы, статистическая обработка, редакция черновика.

**Авдиенко Ольга Вячеславовна:** лабораторная часть работы, ведение и работа в базе данных, редакция рукописи, внесение поправок.

### **Финансирование**

*Работа выполнена в рамках НТП О.0821 «Персонафицированный подход в управлении ряда значимых заболеваний», финансируемой МОН РК.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Lyudmila L. Akhmaltdinova**, PhD, Head of Laboratory, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). E-mail: ahmaltdinova@qmu.kz. Researcher ID (WOS): B-8152-2018. Author ID (Scopus): 56285614700. ORCID: 0000-0001-5602-6136.

**Valentina B. Sirota**, MD, Professor, Oncology Department, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan) ORCID: 0000-0001-6777-6864.

**Vera A. Zhumalieva**, MD, DSc, Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Karaganda Medical University; oncologist-surgeon, Regional Oncology Center (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-7221-5305.

**Irina A. Kadyrova**, MD, DSc, Senior Researcher, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-7173-3138.

**Dmitry B. Babenko** MD, PhD, Director of Research Center, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). E-mail: streampost@gmail.com. Researcher ID (WOS): P-8052-2017. ORCID: 0000-0003-2280-2146.

**Zauresh B. Tauesheva**, MD, PhD, Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-5492-0046.

**Dana Zh. Taizhanova**, MD, Professor, Head of Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-6971-8764.

**Aigerim S. Ibraeva**, Researcher, Research Center, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). E-mail: aigera.tokpanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9968-9404.

**Olga V. Avdienko**, Junior Researcher, Research Center, Karaganda Medical University (Karaganda, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-9122-1279.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Lyudmila L. Akhmaltdinova:** study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript, laboratory research.

**Valentina B. Sirota:** clinical research, examination and selection of the experimental group, analysis and interpretation of data, drafting of the review.

**Vera A. Zhumalieva:** clinical research, examination and selection of the experimental group, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

**Irina A. Kadyrova:** statistical data analysis, manuscript analysis, amendment.

**Dmitry B. Babenko:** research design, concept development, manuscript analysis.

**Zauresh B. Tauesheva:** clinical research, examination and selection of the comparison group, critical revision of manuscript for important intellectual content.

**Dana Zh. Taizhanova:** clinical research, examination and selection of the control group, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

**Aigerim S. Ibraeva:** laboratory research, statistical processing, editing of the manuscript.

**Olga V. Avdienko:** laboratory research, manuscript editing, amendment.

### **Funding**

*The study was carried out within the framework of the program «Personalized approach to the management of diseases» funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.*

### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-68-76

УДК: 616.61-006-07

Для цитирования: Морева В.Г., Алексеева Г.Н., Кiku П.Ф., Гурина Л.М., Сабирова К.М., Рассказова В.Н. Модель организации ранней диагностики рака почки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 68–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-68-76

For citation: Moreva V.G., Alekseeva G.N., Kiku P.F., Gurina L.M., Sabirova K.M., Rasskazova V.N. Model of organization of kidney cancer early diagnosis. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 68–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-68-76

## МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПОЧКИ

В.Г. Морева<sup>1</sup>, Г.Н. Алексеева<sup>2</sup>, П.Ф. Кiku<sup>1</sup>, Л.М. Гурина<sup>1,2</sup>, К.М. Сабирова<sup>1</sup>,  
В.Н. Рассказова<sup>1</sup>

ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, г. Владивосток, Россия<sup>1</sup>

Россия, 690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8. E-mail: m\_vale@mail.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

Проблема ранней диагностики и скрининга рака почки существенным образом влияет на запущенность и смертность от данной патологии, что диктует необходимость решения проблем профилактики, улучшения ранней диагностики и организации медицинской помощи населению Приморского края при злокачественных новообразованиях (ЗНО) почки. **Целью исследования** явилось создание модели совершенствования ранней диагностики ЗНО почки в Приморском крае на основе разработки и внедрения в практику компьютерной программы оценки риска рака почки – «ОРПП». Эта модель включает в себя анкетирование (опрос) населения на выявление факторов риска и алгоритм маршрутизации пациентов («дорожная карта») с подозрением на рак почки для углубленного обследования и лечения. **Материал и методы.** Объектом исследования было население Приморского края. Проведено анкетирование по программе «ОРПП», в котором приняли участие 2982 жителя в возрасте от 29 до 75 лет (женщин – 1950, мужчин – 1032). С целью поиска научных решений по снижению уровня смертности от новообразований проведен анализ причин роста онкологической заболеваемости и смертности населения Приморского края с использованием медицинских карт пациентов, результатов ведомственных экспертиз медицинских организаций, противораковых комиссий, коллегий, аппаратных совещаний, мониторинга показателей государственной программы «Развитие здравоохранения Приморского края», «Плана мероприятий по снижению смертности населения от новообразований, в том числе злокачественных». **Результаты.** По результатам опроса у 1879 (63,0 %) лиц не выявлено факторов риска, им рекомендовано пройти контрольное анкетирование через 3 года. Пациенты группы высокого риска (656 – 22,0 %) были направлены к урологу для углубленного обследования. Пациенты группы неопределенности (447 – 15,0 %) были направлены на осмотр участкового терапевта. Всем пациентам групп неопределенности и высокого риска назначалось ультразвуковое исследование для исключения новообразований почек. У 156 (14,0 %) пациентов выявлена неопухолевая патология почек, у 21 (1,9 %) пациента – подозрение на ЗНО почек, которое позже подтвердилось (у 17 пациентов I–II стадии, у 3 пациентов – III стадии, у 1 пациента – IV стадии). По результатам анализа анкет на рост показателей заболеваемости раком почек оказали преимущественное влияние две основные группы факторов. Первая группа факторов (65,0 %) обусловлена курением, чрезмерным употреблением алкоголя, избыточной массой тела, несбалансированным питанием, влиянием канцерогенов. Вторая группа факторов (35,0 %) обусловлена проблемами медико-социального характера: низкая материально-техническая база медицинских организаций первичного звена, недостаточная профессиональная подготовка медицинских работников по вопросам профилактики, своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе рака почки. **Заключение.** Для осуществления мероприятий по улучшению ранней диагностики ЗНО почек разработана прогностическая модель на основе компьютерной программы для оценки индивидуального риска развития ЗНО почек у населения

Приморского края. Анкетирование населения с использованием компьютерной программы «ОРПП» как первого этапа популяционного скрининга позволило сузить диагностический поиск, сформировать группы риска и осуществить эффективную маршрутизацию пациентов с подозрением на ЗНО почки для углубленного обследования.

**Ключевые слова:** рак почки, факторы риска, оценка риска, алгоритм маршрутизации, популяционный скрининг.

## MODEL OF ORGANIZATION OF KIDNEY CANCER EARLY DIAGNOSIS

V.G. Moreva<sup>1</sup>, G.N. Alekseeva<sup>2</sup>, P.F. Kiku<sup>1</sup>, L.M. Gurina<sup>1,2</sup>, K.M. Sabirova<sup>1</sup>, V.N. Rasskazova<sup>1</sup>

Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok, Russia<sup>1</sup>  
8, Sukhanov Street, 690950, Vladivostok, Russia. E-mail: m\_vale@mail.ru<sup>1</sup>  
Pacific State Medical University, Institute of Surgery, Vladivostok, Russia<sup>2</sup>  
2, Ostryakov ave., 690002, Vladivostok, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

Challenges of early kidney cancer detection and screening significantly increase morbidity and mortality rates, thus dictating the need to improve prevention, early diagnosis and organization of medical care for the population of Primorsky Krai. **The aim of the study** was to create a model for improving early diagnosis of kidney cancer in the Primorsky Krai using the program for assessing the risk of kidney cancer (ARKC). The model included a population questionnaire to identify risk factors and algorithm of patient routing («roadmap») with suspected kidney cancer for in-depth examination and treatment. **Material and Methods.** 2982 residents of the Primorsky Krai (women – 1950, men – 1032) in the age range 29–75 took part in the questionnaire survey using the ARKC program. **Results.** No risk factors were identified in 1879 (63.0 %) individuals. All patients at high risk for kidney cancer (656 – 22.0 %) and patients of the uncertainty group (447 – 15.0 %) were referred for physical and ultrasound examination to exclude kidney tumors. Non-tumor pathology of the kidneys was revealed in 156 (14.0 %) patients. Renal mass suspicious for renal cell carcinoma was revealed in 21 (1.9 %) patients (later confirmed in 17 patients with stage I–II cancer, in 3 patients with stage III, in 1 patient with stage IV). According to the results of the factor analysis, two main groups of factors had a predominant effect on the rise in the overall kidney cancer incidence. The first group of factors (65.0 %) is caused by smoking, excessive alcohol consumption, overweight, unbalanced nutrition, and the influence of carcinogens. The second group of factors (35.0 %) is caused by problems of a medical and social nature: the low material and technical base of primary care medical organizations, the insufficient professional training of medical workers on the issues of cancer prevention and treatment, including kidney cancer. **Conclusion.** To improve the early detection of kidney cancer, a prognostic model with computer program for assessing the individual risk of developing kidney cancer was developed. Population survey using the ARKC computer program allowed us to narrow the diagnostic search, form risk groups and effectively route patients with suspected kidney cancer for in-depth examination in accordance with the «road map».

**Key words:** kidney cancer, risk factors, risk assessment, routing algorithm, population screening.

### Введение

Отсутствие специфических методов ранней диагностики и скрининга рака почки существенным образом влияет на запущенность и смертность при данной патологии [1–9]. Активная выявляемость ЗНО почки остается низкой [10–13]. В 2018 г. доля больных раком почки, выявленных активно при проведении профилактических осмотров, составила 19,9 % (РФ – 24,8 %) [14]. Основными причинами несвоевременной диагностики рака почки явились неполное обследование больного – 75,6 %, несовершенство диспансеризации – 10,0 %, другие причины (скрытое течение, несвоевременное обращение, длительное обследование) – 14,4 % [15].

Рост заболеваемости и высокая смертность от ЗНО почки объясняются комплексом факторов: низкой эффективностью существующих программ профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний, недостаточным охватом диспансерным обследованием определенных групп взрослого населения, неуккомплектованностью медицинских организаций врачами первичного медико-санитарного звена и врачами-специалистами (урологами, онкологами), низкой онкологической настороженностью врачей, отсутствием маршрутизации пациентов с подозрением и (или) выявленным ЗНО почки [16–22]. Это определило актуальность изучения особенностей

диагностики и состояния онкологической помощи, необходимость решения проблем профилактики, улучшения ранней диагностики и организации медицинской помощи населению Приморского края при раке почки.

**Целью исследования** явилось создание модели совершенствования ранней диагностики ЗНО почки в Приморском крае на основе разработки и внедрения в практику компьютерной программы оценки риска рака почки – «ОРРП».

**Материал и методы**

Материалом исследования послужили результаты анкетирования, данные о заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований почек канцер-регистра Приморского краевого онкологического диспансера. Для повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике ЗНО почки в Приморском крае разработана и внедрена компьютерная программа оценки риска рака почки – «ОРРП», включающая анкетирование (опрос) населения на выявление факторов риска и

алгоритм маршрутизации пациентов («дорожная карта») с подозрением на рак почки для углубленного обследования и лечения (рис. 1).

В анкетировании по программе «ОРРП» задействованы 52 кабинета медицинской профилактики, 24 смотровых кабинета, 18 фельдшерско-акушерских пунктов, а также врачи первичного медико-санитарного звена и врачи-специалисты 17 медицинских организаций края. Компьютерная программа оценки риска рака почки «ОРРП» содержит 33 вопроса, включающих: паспортные данные и возрастно-половые характеристики, вес, миграционную активность, образование, средний доход, вредные привычки, наследственность, особенности питания, сопутствующие заболевания, профессиональные вредности, экологию и условия проживания. В анкетировании приняли участие 2982 жителя Приморского края в возрасте от 29 до 75 лет, из них 1950 (65,0 %) женщин, 1032 (35,0 %) мужчины. Чувствительность метода составила 91,9 %, специфичность – 78,9 %, диагностическая точность – 85,4 %.



Рис. 1. Модель алгоритма маршрутизации пациентов («дорожная карта») с подозрением и впервые выявленным злокачественным новообразованием почек  
 Fig. 1. A model of the patient routing algorithm («roadmap») with suspected and newly diagnosed kidney cancer

**Результаты и обсуждение**

Из опрошенных 2982 человек у 1879 (63,0 %) лиц не выявлено факторов риска. С ними проведена беседа и рекомендовано пройти контрольное анкетирование через 3 года. Группа неопределенности составила 447 (15,0 %) человек, которые были направлены к участковому терапевту. Группа высокого риска – 656 (22,0 %) пациентов – проходила дальнейшее обследование у уролога. Все пациенты группы риска и группы неопределенности – 1103 (37,0 %) человека – прошли ультразвуковое исследование для исключения новообразования почек.

У 21 (1,9 %) пациента выявлено подозрение на ЗНО почек, у 156 (14,0 %) – неопухолевая патология почек (кисты, нефросклероз, аномалии развития почек, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, гидронефротическая трансформация почки). Пациенты с подозрением на ЗНО почки консультированы врачом-онкологом, им проведено углубленное обследование с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, в том числе с использованием разработанной нами медицинской услуги «Биопсия почки под контролем ультразвукового исследования», которая включена в расходы обязательного медицинского страхования. У 21 (1,9 %) пациента подтверждено

наличие ЗНО почки, из них у 17 пациентов I–II, у 3 – III стадии, у одного больного – IV стадии (метастазы в легкие).

С 2015 г., согласно приказу Минздрава России от 03.02.2015 г. № 3бан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», осуществляется скрининговое обследование жителей Приморского края, в том числе с использованием УЗИ почек у мужчин и женщин, начиная с 39 лет с интервалом 3 года. Согласно государственному заданию, в диспансерном обследовании приняли участие 56 учреждений здравоохранения и 120 тыс. жителей Приморского края, среди них выявлено 6 (0,005 %) случаев ЗНО почки в запущенной стадии заболевания. Структурный анализ лиц, принявших участие в диспансеризации, показал, что в обследование были включены преимущественно женщины до 50 лет (61,0 %), среди которых ЗНО почки встречается реже, чем у мужчин: по данным ракового регистра Приморского края, соответственно – 12,0 (женщины) и 18,0 (мужчины) на 100 тыс. населения. В то время как в возрастной категории 60–64 года ЗНО почки встречается у мужчин с частотой 48,7, у женщин – 24,1, в возрастной категории 65–69 лет – 99,8 и 63,9 на 100 тыс. населения соответственно.

Таблица 1/Table 1

**Половозрастные группы риска, подлежащие обследованию с помощью программы «ОРПП»**  
**Age and sex risk groups to be examined using the ARKC program**

Население Приморского края – 1 933 308 человек, из них: мужчин – 926 936 человек, женщин – 1 006 372 человека The population of Primorsky Krai is 1,933,308 people: 926,936 men and 1,006,372 women	
Приморский край/Primorsky Krai Население районов и городов края – 1 301 921 человек, из них: мужчин – 626 224 женщин – 675 697 The population of Districts and Cities in Primorsky Krai – 1,301,921 people: men – 626,224 women – 675,697	Владивостокский городской округ Vladivostok District Население города Владивостока – 631 387 человек, из них: мужчин – 298 543 женщин – 332 844 Population of the city of Vladivostok – 631,387 people: men – 298,543 women – 332,844
Группа риска по возрасту – 384 479 человек, из них: мужчин 50–79 лет – 170 959 женщин 50–74 лет – 213 520 Risk group by age – 384,479 people: men aged 50–79 years – 170,959 women aged 50–74 years – 213,520	Группа риска по возрасту – 185 784 человек, из них: мужчин 50–79 лет – 80 606 женщин 50–74 лет – 105 178 Risk group by age – 185,784 people: Men aged 50–79 years – 80,606 women aged 50–74 years – 105,178
Группа риска по результатам анкетирования (опроса) населения по программе «ОРПП»: 9895 человек Risk group according to the results of a questionnaire (survey) of the population under the ARKC program: 9895 people	Группа риска по результатам анкетирования (опроса) населения по программе «ОРПП»: 4842 человека Risk group according to the results of a questionnaire (survey) of the population under the ARKC program: 4842 people
Группа риска развития ЗНО почки, сформированная по половозрастному признаку с учетом результатов анкетирования (опроса) по программе «ОРПП»: 14 437 человек – мужчин и женщин The risk group for the development of kidney cancer, formed by sex and age, taking into account the results of the questionnaire (survey) under the ARKC program: 14,437 men and women	

Пол и возраст обследуемых являются основой для формирования групп риска на первом этапе диспансеризации. Учитывая демографическую направленность государственной программы диспансеризации, частоту заболеваемости ЗНО почки мужчин и женщин, приоритетному обследованию подлежат лица мужского и женского пола в соотношении – 60,0 % и 40,0 % определенных возрастных групп. Женщины подлежат обследованию в возрастном интервале 50–74 года, мужчины – 50–79 лет. Использование на предскрининговом этапе, в определенных половозрастных группах населения, компьютерной программы «ОРПП» позволит сузить диагностический поиск до 14 437 человек и увеличить долю активного выявления ЗНО почки в группе риска с 0,005 % до в 1,9 % случаев (табл. 1).

По данным анкетирования, на рост показателей заболеваемости раком почки оказали преимущественное влияние две основные группы факторов. Первая группа факторов (65,0 %) обусловлена курением, чрезмерным употреблением алкоголя, избыточным весом тела, несбалансированным питанием, влиянием канцерогенов (в природной среде, жилище, на производстве) (табл. 2). Вторая группа факторов (35,0 %) обусловлена проблемами медико-социального характера: низкая материально-техническая база медицинских организаций первичного звена, недостаточная профессиональная подготовка медицинских работников по вопросам профилактики, своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе рака почки, низкая укомплектованность медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и первичную специализированную медицинскую помощь, врачами-онкологами, урологами и другими специалистами.

На основании данного анализа разработана «Программа мероприятий, направленных на профилактику, раннее выявление злокачественных новообразований и снижение смертности от новообразований в Приморском крае», далее – Программа, включенная в государственную Программу развития здравоохранения Приморского края. Программа содержит основные модули, направленные на снижение влияния факторов на показатели смертности населения, в том числе от ЗНО почки, положенные в основу противораковой борьбы (табл. 3).

Основой эффективности мероприятий по ранней диагностике ЗНО является организация обследования лиц с учетом эпидемиологической обстановки территории, показателей заболеваемости и смертности населения от новообразований. Учитывая неоднородную плотность населения Приморского края, приоритетные скрининговые мероприятия по выявлению ЗНО почки должны охватывать наиболее крупные населенные пункты. Открытие первичных онкологических кабинетов в

Таблица 2/Table 2

**Основные факторы, влияющие на рост показателей онкологической заболеваемости и смертности населения Приморского края**  
**The main factors affecting the increase in cancer incidence and mortality rates in Primorsky Krai**

I группа факторов (65,0 %)/ Group I (65,0 %)
- табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя/ smoking, excessive alcohol consumption -избыточный вес тела, несбалансированность питания, канцерогены/ overweight, nutritional imbalance, carcinogens
II группа факторов (35,0 %)/ Group II (35,0 %)
- низкий уровень санитарно-просветительной работы среди населения по предупреждению факторов онкологического риска/ low level of sanitary and educational work among the population to prevent cancer risk factors - недостаточная работа по мотивации населения для активного участия в скрининговых (профилактических) мероприятиях/ insufficient work to motivate the population to actively participate in screening (preventive) activities; - недостаточное выполнение объемов и отсутствие стандартизации скрининговых (профилактических) мероприятий/ insufficient implementation of volumes and lack of standardization of screening (preventive) measures; - отсутствие регистра лиц, включенных в скрининговые программы/ lack of a register of persons included in screening programs - отсутствие онкологической настороженности врачей первичной сети/ lack of oncology alertness of physicians - отсутствие персонализированного учета лиц группы риска/ lack of personalized registration of persons at risk; - несвоевременное выявление и лечение предраковых заболеваний/ late detection and treatment of precancerous diseases; - несвоевременное, неполное обследование лиц с подозрением на рак/поздняя диагностика рака; untimely, incomplete examination of persons with suspected cancer/late diagnosis of cancer; - отсутствие условий для обеспечения современных технологий ранней диагностики/ lack of conditions for the provision of modern technologies for early cancer detection; - дефицит противоопухолевых лекарственных препаратов для амбулаторного обеспечения по программе государственных гарантий/ shortage of anticancer drugs for outpatient provision under the program of state guarantees; - ограничение доступности специализированной онкологической помощи/ limiting the availability of specialized cancer care

Таблица 3/Table 3

**Структурные компоненты программы мероприятий, направленных на профилактику, раннее выявление, лечение злокачественных новообразований и снижение смертности от новообразований в Приморском крае**

**Structural components of the program aimed at cancer prevention, early detection, and treatment as well as reduction in cancer mortality rates in the Primorsky Krai**

МОДУЛЬ I MODULE I	Совершенствование организации профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний/ Improvement of the organization of cancer prevention and early diagnosis
МОДУЛЬ II MODULE II	Подготовка медицинских кадров по вопросам профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний/ Training of medical personnel in cancer prevention and early diagnosis
МОДУЛЬ III MODULE III	Развитие и совершенствование материально-технической базы медицинских организаций, осуществляющих оказание первичной, первичной специализированной медицинской помощи/ Development and improvement of the material and technical base of medical organizations providing primary, specialized medical care
МОДУЛЬ IV MODULE IV	Внедрение высокотехнологических методов обследования, лечения и реабилитации онкологических больных/ Introduction of high-tech methods of examination, treatment and rehabilitation of cancer patients

9 муниципальных образований (г. Фокино, Ануцинском, Кировском, Лазовском, Пограничном, Тернейском, Ханкайском, Хасанском, Чугуевском районах) и 7 городских округах (Большой Камень, Артем, Дальнегорск, Дальнереченск, Партизанск, Спасск-Дальний) позволит увеличить доступность первичной и специализированной онкологической и урологической помощи. Совершенствование стационаро-замещающих технологий путем увеличения количества коек дневного пребывания в ПОО медицинских организаций Приморского края позволит увеличить доступность противоопухолевой лекарственной терапии, в том числе при ЗНО почек. Реструктуризация коечного фонда с организацией онкоурологического отделения на 45 коек позволит повысить доступность специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снизить смертность от злокачественных новообразований почек. Оптимизация оказания медицинской помощи при ЗНО почек позволит осуществить оптимальную маршрутизацию пациентов, обеспечить раннюю диагностику, доступность и качество медицинской помощи, повысить эффективность использования ресурсов здравоохранения, отвечающих потребностям населения.

Основная цель Программы – комплексное изучение социально-гигиенической, экологической и онкоэпидемиологической ситуации в Приморском крае, динамический мониторинг состояния здоровья населения, совершенствование системы раннего выявления (скрининг) и своевременной диагностики новообразований, в том числе рака почки, внедрение новых методов лечения злокачественных новообразований почки. Для реализации поставленной цели сформулированы соответствующие разделы и задачи, которые предусматривают выявление территорий повышенного риска развития онкологических заболеваний, в том числе почек, с наиболее высокими показателями смертности от данной патологии, картографирова-

ние территорий Приморского края в зависимости от уровня онкологической заболеваемости, что будет способствовать снижению смертности от рака почки, согласно индикаторным показателям программы.

Для улучшения онкологической помощи пациентам со злокачественным новообразованием почки необходимо проведение следующих мероприятий:

*По первичной профилактике рака почки:*

- отказ от курения и употребления алкогольных напитков вне зависимости от их крепости и дозы;
- коррекция питания, заключающаяся в увеличении частоты употребления зелени, овощей, фруктов и обеспечении в суточном рационе достаточного количества рыбы и морепродуктов;
- коррекция метаболического синдрома путем лечения сопутствующих заболеваний, борьба с ожирением, малоподвижным образом жизни;
- недопустимость бесконтрольного, без назначения врача употребления лекарственных препаратов (гипотензивных, диуретических и анальгетиков);
- недопустимость контактов с нефтепродуктами и асбестом на производстве и в быту без средств индивидуальной защиты;
- коррекция нарушений функции печени, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В, нарушениями обмена триптофана у лиц, получивших лечение от туберкулеза, алкоголизма, гормональных расстройств;
- своевременная диагностика и лечение болезней почек (кист, доброкачественных новообразований, хронического пиелонефрита, нефросклероза, мочекаменной болезни и их осложнений);
- изменение образа жизни, направленное на устранение управляемых факторов онкологического риска;
- применение всех уровней (общественный, групповой, индивидуальный) и форм (устный

метод – лекции, беседы, круглые столы; легатный метод – листовки, плакаты; наглядный метод – плоский – выставки; объемный – натуральный объем, модель; комбинированный – телевидение) гигиенического воспитания населения с формированием ответственности за здоровый образ жизни;

*По вторичной профилактике рака почки:*

– компьютерную программу «Оценка риска рака почки» необходимо использовать для выявления факторов риска рака почки и формирования групп риска на первом этапе скрининга онкологических заболеваний при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения; в центрах медицинской профилактики, отделениях профилактики, кабинетах по отказу от курения, в медицинских организациях врачами первичного медико-санитарного звена (урологами, терапевтами, врачами семейной практики и другими) на врачебном приеме, при проведении различных видов профилактических осмотров и обследований; фельдшерами ФАП, медицинскими работниками смотровых кабинетов при анкетировании пациентов; размещать на интернет-сайтах медицинских организаций, на видеостендах в местах скопления пациентов (регистратура, холлы), в СМИ;

– разработанную Программу мероприятий, направленных на профилактику, раннее выявление злокачественных новообразований и снижение смертности от новообразований, следует внедрять во всех медицинских организациях первичного медико-санитарного звена независимо от форм собственности с целью снижения запущенности и смертности от рака почки, осуществлять постоянный контроль за эффективностью реализации мероприятий Плана;

– алгоритмы ранней диагностики и лечения рака почки следует использовать на всех уровнях оказания первичной, первичной специализированной и специализированной медико-санитарной помощи во всех медицинских организациях, а также при учебно-педагогическом процессе в медицинских колледжах, университетах, на факультетах повышения квалификации врачей, врачебных семинарах, школах;

– результаты онкоэпидемиологических исследований, прогнозные показатели, особенности заболеваемости раком почки в зонах повышенного риска необходимо использовать для разработки территориальных программ по профилактике рака почки и снижению смертности от данной патологии субъектами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов;

– ввести в программы подготовки студентов медицинских высших учебных заведений и постдипломного образования разделы по эпидемиологии онкоурологических заболеваний с целью подготовки профилактической направленности в работе врача.

### Заключение

Проведенное исследование позволило комплексно оценить ситуацию с злокачественными новообразованиями почки в Приморском крае. Для осуществления мероприятий по улучшению ранней диагностики ЗНО почек разработана прогностическая модель на основе компьютерной программы для оценки индивидуального риска развития ЗНО почек у населения Приморского края. Анкетирование населения с использованием компьютерной программы «ОРПП» как первого этапа популяционного скрининга позволило сузить диагностический поиск, сформировать группы риска и осуществить эффективную маршрутизацию пациентов с подозрением на ЗНО почки для углубленного обследования. Смещение приоритетов регионального здравоохранения на снижение смертности, профилактику, раннее выявление и скрининг злокачественных новообразований почки способно значительно улучшить качество жизни пациентов с ранними стадиями заболевания и уменьшить расходы на дорогостоящее лекарственное лечение. Решение важнейших задач по ранней диагностике рака почки предполагает эффективную координацию усилий Приморского онкологического диспансера, медицинских организаций первичного медико-санитарного звена, органов управления здравоохранением края, научно-образовательных учреждений, а также заинтересованность и поддержку местных и федеральных институтов управления.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеева Г.Н., Кичу П.Ф., Юдин С.В., Морева В.Г. Организационные аспекты профилактики и ранней диагностики онкоурологической патологии на региональном уровне. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 3: 112–6. [Alexeeva G.N., Kiku P.F., Yudin S.V., Moreva V.G. Organizational aspects of prevention and early diagnosis of urologic pathology at the regional level. Far East Medical Journal. 2016; 3: 112–6. (in Russian)].
2. Кичу П.Ф., Алексеева Г.Н., Измайлова О.А., Юдин С.В., Юдин С.С., Морева В.Г., Сухова А.В. Модель организации онкологической помощи населению региона. Здравоохранение Российской Федерации. 2017; 61(6): 284–91. [Kiku P.F., Alexeeva G.N., Izmaylova O.A., Yudin S.V., Yudin S.S., Moreva V.G., Sukhova A.V. The model of organization of oncologic care of population of region. Health Care of the Russian Federation. 2017; 61 (6): 284–91. (in Russian)].
3. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2014; 25 (3–4): 5–16.

- [Davydov M.I., Zaridze D.G. Screening for malignant tumors. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2014; 25 (3–4): 5–16. (in Russian)].
4. 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. State of the oncological aid to Russian population in 2016. Moscow, 2017. 236 p. (in Russian)].
5. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Матвеев В.Б. Молекулярная эпидемиология рака почки. Онкоурология. 2018; 14(3): 107–19. [Zaridze D.G., Mukeriya A.F., Shan'gina O.V., Matveev V.B. Molecular epidemiology of renal cancer. Oncourology. 2018; 14(3): 107–19. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-107-119.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (mortality and incidence). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].

7. Howe G.M. Global geocancerology. Churchill Livingstone, 2016. 350 p.
8. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Гурина Л.И., Алексеева Г.Н. Эпидемиология рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока (1994–2004 гг.). Урология. 2013; 3: 52–7. [Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Odintsova I.N., Gurina L.I., Alexeeva G.N. The epidemiology of renal cell carcinoma in the regions of Siberia and the Far East (1994–2004). Urology. 2013; 3: 52–7. (in Russian)].
9. Морева В.Г., Алексеева Г.Н., Кики П.Ф., Горборукова Т.В., Сабирова К.М., Литвинова У.М. Анализ распространения онкологических заболеваний в Приморском крае. Дальневосточный медицинский журнал. 2018; 1: 44–9. [Moreva V.G., Alexeeva G.N., Kiku P.F., Gorborkova T.V., Sabirova K.M., Litvinova U.M. Analysis of distribution of oncological diseases in the Primorye territory. Far East Medical Journal. 2018; 1: 44–9. (in Russian)].
10. Писарева Л.Ф., Алексеева Г.Н., Ляхова Н.П., Дорошенко А.В., Чердынцева Н.В., Чоинзонов Е.Л. Смертность населения от рака почки в Приморском крае. Онкоурология. 2019; 15(1): 50–6. [Pisareva L.F., Alexeeva G.N., Lyakhova N.P., Doroshenko A.K., Cherdyntseva N.V., Choyzonzonov E.L. Kidney cancer mortality in Primorsky Krai. Oncourol. 2019; 15(1): 50–6. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-50-56.
11. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Перинов Д.А., Хряпенок А.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока (1998–2012 гг.). Сибирский онкологический журнал. 2014; (4): 5–10. [Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Perinov D.A., Khryapenkov A.V. Cancer incidence in administrative centers of Siberia and the Russian Far East (1998–2012). Siberian Journal of Oncology. 2014; (4): 5–10. (in Russian)].
12. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Гурина Л.И., Волков М.В., Алексеева Г.Н. Эпидемиология рака почки в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2013; (1): 65–70. [Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Odintsova I.N., Gurina L.I., Volkov M.V., Alexeeva G.N. Kidney cancer incidence in the Primorsky Krai. Siberian Journal of Oncology. 2013; (1): 65–70. (in Russian)].
13. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb; 62(1): 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
14. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019; 15(2): 15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Oncourol. 2019; 15(2): 15–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
15. Алексеева Г.Н., Кики П.Ф., Морева В.Г. Социально-гигиенические и экологические проблемы распространенности рака почки. Владивосток, 2018. 206 с. [Alexeeva G.N., Kiku P.F., Moreva V.G. Socio-hygienic and environmental problems of the prevalence of kidney cancer. Vladivostok, 2018. 206 p. (in Russian)].
16. Алексеева Г.Н., Кики П.Ф., Юдин С.В., Щербаклова Л.С., Морева В.Г. Сравнительная оценка качества жизни больных раком почки после хирургического лечения. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017; (66): 77–82. [Alexeeva G.N., Kiku P.F., Yudin S.V., Shcherbakova L.S., Moreva V.G. Comparative assessment of the quality of life of patients with kidney cancer after surgical treatment. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2017; (66): 77–82. (in Russian)].
17. Кики П.Ф., Веремчук Л.В., Жерновой М.В. Роль экологических и социально-гигиенических факторов в распространении онкологических заболеваний. Владивосток, 2012. 192 с. [Kiku P.F., Veremchuk L.V., Zhernovoy M.V. The role of environmental and socio-hygienic factors in the spread of cancer. Vladivostok, 2012; 192 p. (in Russian)].
18. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Бояркина А.П., Алексеева Г.Н., Гурина Л.И. Рак почки в Приморском крае. Факторы риска. Урология. 2014; 5: 62–6. [Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Boyarkina A.P., Alexeeva G.N., Gurina L.I. Renal cancer in the Primorye territory. Risk factors. Urology. 2014; 5: 62–6. (in Russian)].
19. Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Волков М.В., Ананина О.А., Бояркина А.П. Факторы риска рака почки в Приморском крае. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 4: 36–9. [Alexeeva G.N., Gurina L.I., Volkov M.V., Ananina O.A., Boyarkina A.P. Risk factors of kidney cancer in the Primorsky region. Far East Medical Journal. 2014; 4: 36–9. (in Russian)].
20. Алексеева Г.Н., Кики П.Ф., Морева В.Г., Гурина Л.И., Волков М.В., Юдин С.В. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(1): 5–13. [Alexeeva G.N., Kiku P.F., Moreva V.G., Gurina L.I., Volkov M.V., Yudin S.V. Epidemiological aspects of the incidence of cancer of the kidney and bladder in Primorsky Krai. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(1): 5–13. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-13.
21. Choueiri T.K., Je Y., Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. Int J Cancer. 2014; 134(2): 384–96. doi: 10.1002/ijc.28093.
22. Muscat J.E., Hoffmann D., Wynder E.L. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. Cancer. 1995 May; 75(10): 2552–7. doi: 10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2552::aid-cnrcr2820751023>3.0.co;2-1.

Поступила/Received 12.05.2020  
Принята в печать/Accepted 08.06.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Морева Валентина Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент департамента общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия). E-mail: m\_vale@mail.ru. SPIN-код: 8791-1838. ORCID: 0000-0001-8746-2627.

**Алексеева Галина Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент Института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; заведующая урологическим центром, Владивостокская клиническая больница № 2 (г. Владивосток, Россия).

**Кики Павел Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, директор департамента общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия). SPIN-код: 1238-5081. ORCID: 0000-0003-3536-8617.

**Гурина Людмила Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор департамента клинической медицины, Школа биомедицины, Дальневосточный федеральный университет, доцент Института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (г. Владивосток, Россия).

**Сабирова Ксения Маратовна**, аспирант департамента общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия). SPIN-код: 6562-7430. Researcher ID (WOS): U-8505-2018. ORCID: 0000-0003-4217-4829.

**Рассказова Валентина Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент департамента общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия).

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Морева Валентина Геннадьевна**: концепция и дизайн исследования, редактирование, частичное написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи, работа с литературой.

**Алексеева Галина Николаевна**: концепция и дизайн исследования, редактирование, частичное написание текста.

**Кики Павел Федорович**: концепция и дизайн исследования, частичное написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Гурина Людмила Ивановна:** сбор и статистическая обработка материала.

**Сабирова Ксения Маратовна:** статистическая обработка данных, работа с литературой.

**Рассказова Валентина Николаевна:** сбор и статистическая обработка материала.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Valentina G. Moreva**, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Public Health and Preventive Medicine, School of School of Biomedicine, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia). E-mail: m\_vale@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8746-2627.

**Galina N. Alekseeva**, MD, DSc, Associate Professor, Institute of Surgery, Vladivostok State Medical University; Head of Urological Center, Vladivostok Clinical Hospital № 2 (Vladivostok, Russia).

**Pavel F. Kiku**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Public Health and Preventive Medicine, School of School of Biomedicine, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia).

**Lyudmila I. Gurina**, MD, DSc, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine. Far Eastern Federal University, Associate Professor of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia).

**Kseniia M. Sabirova**, Postgraduate, Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia). Researcher ID (WOS): U-8505-2018. ORCID: 0000-0003-4217-4829.

**Valentina N. Rasskazova**, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Public Health and Preventive Medicine, School of School of Biomedicine, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia).

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Valentina G. Moreva:** concept and design of research, editing, partial writing of text, responsibility for integrity of all parts of the article, work with literature.

**Galina N. Alekseeva:** concept and design of research, editing, partial writing of text.

**Pavel F. Kiku:** concept and design of the study, partial writing of the text, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

**Lyudmila I. Gurina:** collection and statistical processing of material.

**Kseniia M. Sabirova:** statistical processing of data, work with literature.

**Valentina N. Rasskazova:** collection and statistical processing of material.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interest**

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., Ложков А.А., Карабут Р.Ю., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М., Сабельникова Ж.Е. Нейтронная лучевая терапия в лечении рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 77–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-77-84

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Mozerova E.Ya., Lozhkov A.A., Karabut R.Yu., Maksimovskaya A.Yu., Timohina D.M., Sabelnikova Zh.E. Neutron radiation therapy in the treatment of recurrent high-grade glioma. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 77–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-77-84

## НЕЙТРОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.М. Сарычева<sup>1,2</sup>, А.В. Важенин<sup>1,2</sup>, Е.Я. Мозерова<sup>1,2</sup>, А.А. Ложков<sup>1</sup>,  
Р.Ю. Карабут<sup>1</sup>, А.Ю. Максимовская<sup>1</sup>, Д.М. Тимохина<sup>1</sup>, Ж.Е. Сабельникова<sup>1</sup>

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: Pimenovamm@mail.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64<sup>2</sup>

### Аннотация

**Целью исследования** явилось определение места и роли нейтронной лучевой терапии в лечении пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга. **Материал и методы.** Были проанализированы результаты лечения 40 больных, получивших лечение с 2005 по 2015 г. на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» и Центра нейтронной терапии (г. Снежинск). Средний возраст пациентов – 45 лет. Соотношение мужчин и женщин – 1:1. У 19 пациентов был рецидив глиобластомы, у 21 – анапластической астроцитомы. В 20 случаях проведена нейтронная терапия в самостоятельном варианте, 20 больным проведен курс сочетанной нейтронно-фотонной лучевой терапии. **Результаты.** Медиана общей выживаемости для всех пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга после проведенного лечения составила 50 мес, показатели 1-летней общей выживаемости – 94,1 %; 2-летней – 77,8 %; 3-летней – 66,7 %. Медиана выживаемости после лечения рецидива – 27 мес. Основными прогностическими факторами, влияющими на результаты лечения, стали возраст пациентов, гистологическое заключение, а также время до возникновения рецидива. Метод-специфическая выживаемость была достоверно выше у пациентов с проведением сочетанной нейтронно-фотонной терапии: 48 мес против 20 мес при проведении нейтронной терапии в самостоятельном варианте ( $p=0,05$ ).

**Ключевые слова:** нейтронная лучевая терапия, рецидивы опухолей головного мозга, повторное облучение.

## NEUTRON RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF RECURRENT HIGH-GRADE GLIOMA

М.М. Sarycheva<sup>1,2</sup>, А.В. Vazhenin<sup>1,2</sup>, Е.Я. Mozerova<sup>1,2</sup>, А.А. Lozhkov<sup>1</sup>,  
R.Yu. Karabut<sup>1</sup>, А.Ю. Maksimovskaya<sup>1</sup>, D.M. Timohina<sup>1</sup>, Zh.E. Sabelnikova<sup>1</sup>

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup>

42, Blucher Street, 454000, Chelyabinsk, Russia. E-mail: Pimenovamm@mail.ru<sup>1</sup>

South Ural State Medical University, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Chelyabinsk,  
Russia<sup>2</sup>

64, Vorovskogo Street, 454000, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

**The main objective** of this study was to determine the place and role of neutron radiation therapy in the treatment of patients with recurrent high-grade glioma. **Material and Methods.** Treatment outcomes were analyzed in 40 patients who were treated at Oncology Center (Chelyabinsk) and Center for Neutron Therapy (Snezhinsk) from 2005 to 2015. The median age of patients was 45 years. The male to female ratio was 1:1. Recurrent glioblastoma was diagnosed in 19 patients, and anaplastic astrocytoma was revealed in 21 patients. Twenty patients underwent neutron therapy alone, and 20 patients underwent combined neutron-photon radiation therapy. The median overall survival time for all patients with recurrent high-grade glioma was 50 months. The 1-year, 2-year and 3-year survival rates were 94.1 %, 77.8 % and 66.7 % respectively. **Results.** The median survival time after treatment for relapse was 27 months. The main prognostic factors affecting the treatment outcomes were the age of the patients, histological verification and time to relapse. The method-specific overall survival rate was significantly higher in patients who underwent combined neutron-photon radiation therapy than in patients who underwent neutron therapy alone (48 months versus 20 months,  $p=0.05$ ).

**Key words:** recurrent glioma, neutron radiation therapy, combined neutron-photon radiation therapy.

## Введение

История применения нейтронов для лечения злокачественных опухолей исчисляется с момента их открытия R.S. Stone и первых клинических испытаний в 1940-х гг. XX века [1]. Использование быстрых нейтронов в онкологии рассматривается как один из возможных путей повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований, отличающихся резистентностью к фотонному излучению. Так, по данным ряда авторов [2–5], использование нейтронно-фотонной терапии улучшает отдаленные результаты лечения больных с радиорезистентными новообразованиями слюнных желез, саркомами мягких тканей, рецидивными и метастатическими опухолями на 25–32 %. Вместе с тем в современной литературе очень мало работ, посвященных вопросу применения нейтронной терапии в лечении больных с опухолями головного мозга. R.G. Parker et al. при лечении 21 пациента с глиобластомой головного мозга применяли только нейтронную терапию и не смогли получить улучшения средней продолжительности жизни пациентов по сравнению с применением фотонного лечения [6]. В исследовании A. Herskovic et al. при лечении глиобластом головного мозга первым этапом проводили облучение всего головного мозга с подведением суммарной очаговой дозы 40 Гр, далее локально облучали опухоль быстрыми нейтронами за 4 фракции по 1,3 Гр, что также не привело к улучшению результатов лечения опухолей головного мозга [7]. Однако на данный момент нет ни одной публикации, посвященной влиянию нейтронной терапии на результаты лечения пациентов с рецидивами опухолей головного мозга.

Еще одним из методов нейтронной терапии является нейтрон-захватная терапия бором, которая представлена в литературных источниках как «перспективный метод лечения опухолей головного мозга» [8]. Немногочисленные исследования демонстрируют положительное влияние такой терапии не только на первичные злокачественные

глиомы, но и на рецидивирующие. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования при проведении данного вида лечения, по данным ряда авторов, составляет 15,1 и 5,4 мес соответственно, при этом для нивелирования радиационного некроза в случаях повторного облучения широко используется бевацизумаб [9, 10]. Имеющиеся в литературе данные мозаичны, и пока не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования для определения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной лучевой терапии в лечении пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга. Все вышеперечисленное послужило поводом для проведения настоящего исследования.

**Целью исследования** явилось определение места и роли нейтронной лучевой терапии в лечении пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга.

## Материал и методы

В основу данного исследования вошел ретроспективный анализ результатов лечения 40 пациентов с диагнозом рецидив высокозлокачественных глиом головного мозга (табл. 1), находившихся на стационарном лечении с 2000 по 2015 г. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», в Центре нейтронной терапии (г. Снежинск). Повторно прооперировано 12 пациентов. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (18 женщин и 22 мужчины). Средний возраст составил 45 лет (22–74 года). Распределение по гистологическим характеристикам было следующим: среди больных с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга преобладали пациенты с анапластическими астроцитомами ( $n=21$ ), у 19 пациентов был диагностирован рецидив глиобластомы.

Нейтронная терапия проводилась нейтронным пучком с энергией 12 МВ в режиме мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом

Таблица 1/Table 1

**Характеристика пациентов**  
**Patient characteristics**

Показатель/Parameter		Количество пациентов/ Number of patients
Пол/Sex	Жен/Female	18 (45 %)
	Муж/Male	22 (55 %)
Возраст/Age	>50 лет/years	26 (65 %)
	<50 лет/years	14 (35 %)
Хирургическое лечение/ Surgical treatment	Без хирургического лечения/No surgical treatment	26 (65 %)
	Реоперация/Re-surgery	12 (35 %)
Гистотип/ Histology	Глиобластома (ГБ)/Glioblastoma (GB)	19 (47,5 %)
	Анапластическая астроцитомы (АА)/Anaplastic astrocytoma (AA)	21 (52,5 %)
Вариант лучевой терапии/ Option of radiation therapy	Нейтронная терапия (НТ)/Neutron therapy (NT)	20 (50 %)
	Сочетанная фотонно-нейтронная терапия (НФТ)/ Combined photon-neutron radiation therapy (NPT)	20 (50 %)

Таблица 2/Table 2

**Показатели выживаемости больных с рецидивами высокозлокачественных глиом в зависимости от гистотипа опухоли**

**The overall survival rates in patients with recurrent high-grade glioma with respect to tumor histology**

Гистотип/ Histology	1-летняя ОВ/ 1-year survival rate	2-летняя ОВ/ 2-year survival rate	3-летняя ОВ/ 3-year survival rate	Выживаемость после повторного лечения/ Survival after repeated radiation	Общая выживаемость/ Overall survival
ГБ/Glioblastoma	94,0 %	70,6 %	45,8 %	24 мес/months	39 мес/months
АА/ Anaplastic astrocytoma	94,7 %	63,2 %	36,8 %	38 мес/months	58 мес/months

между фракциями не менее 3 ч до СОД 2,4 Гр (по относительной биологической активности соответствует 14,4 Гр гамма-излучения). Уникальность пучка быстрых нейтронов НГ-12И, используемых при лечении больных, заключалась в том, что нейтроны, полученные на данном генераторе, обладали высокой проникающей способностью (глубина половинного ослабления дозы нейтронного пучка до 10 см) по сравнению с пучком нейтронов от других источников.

Фотонный этап лучевой терапии проводился на линейном ускорителе Elekta Synergy (фотонное облучение с энергией 6–18 МэВ) и аппарате Theratron Equinox (с энергией излучения 1,25 МэВ, максимум ионизации – 0,5 см, РИП – 75 см, активность источника  $^{60}\text{Co}$ ) с разовой дозой 2 Гр на визуализируемые по данным МРТ рецидивные опухолевые очаги с отступом не менее 1–1,5 см, подведением суммарной дозы в 30–40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии) до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 Гр. Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу нейтронно-фотонной терапии составлял от 18 до 25 %.

При оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимым параметром, определяющим эффективность лечения, – показателем общей выживаемости (ОВ). Также с учетом того, что срок наступления рецидива у пациентов с высокозлокачественными глиомами головного

мозга после проведенного первичного лечения варьировал от 12 до 45 мес (медиана – 17 мес), нами проанализированы показатели выживаемости после проведенного повторного лечения, так называемая «метод-специфическая выживаемость». Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IBM SPSS Statistics 20.0.

### Результаты и обсуждение

Медиана ОВ для всех пациентов с рецидивами злокачественных глиом после проведенного лечения составила 50 мес, показатели 1-летней ОВ – 94,1 %; 2-летней – 77,8 %; 3-летней – 66,7 % (рис. 1). Медиана ОВ после лечения рецидива для всех пациентов составила 27 мес.

Ретроспективно все пациенты были разделены на 2 группы: I группу составили 20 больных, получивших нейтронную лучевую терапию в монорежиме; во II группу вошли 20 пациентов, которым на первом этапе проведен курс повторной дистанционной лучевой терапии с последующим добавлением нейтронной терапии, – сочетанная нейтронно-фотонная терапия.

Общая выживаемость пациентов I группы была значительно ниже по сравнению со II группой – 43 мес и 60 мес ( $p=0,02$ ) соответственно. Показатели 1-летней ОВ были практически идентичны как в группе с нейтронной терапией, так и с сочетанной нейтронно-фотонной терапией и составили 94,4 и 95,0 % соответственно. Однако показате-

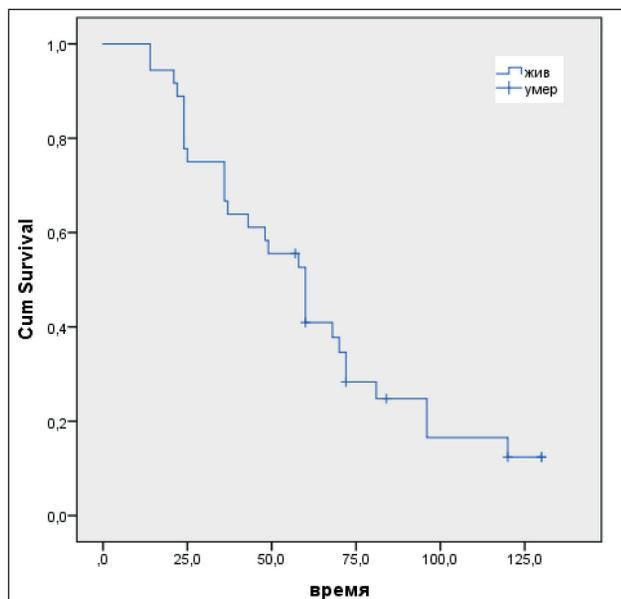


Рис. 1. Показатели общей выживаемости у пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга  
 Fig. 1. The overall survival rates in patients with recurrent high-grade glioma

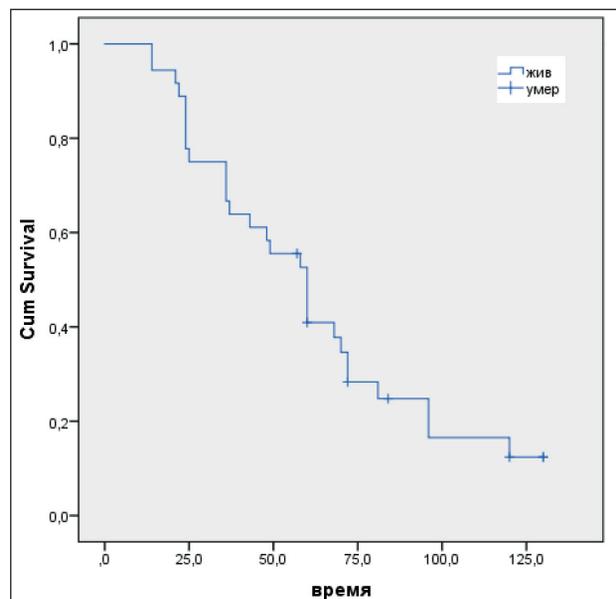


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от варианта лучевой терапии  
 Fig. 2. The overall survival rates with respect to the option of radiation therapy

ли 2- и 3-летней ОВ были выше у пациентов II группы – 66,7 % и 56,0 % против 89,0 % и 72,0 % соответственно в I группе ( $p=0,09$ ) (рис. 2). Нами отмечено достоверное увеличение показателей метод-специфической ОВ у больных, получавших сочетанную нейтронно-фотонную терапию, по сравнению с нейтронной лучевой терапией в монорежиме – 48 мес и 20 мес ( $p=0,019$ ).

На наш взгляд, полученные результаты связаны с преодолением радиорезистентности ранее об-

лученных опухолевых клеток за счет увеличения общего биологического эффекта при нейтронной лучевой терапии, но только в сочетании с фотонной терапией и подведением при повторном облучении суммарной дозы не менее 40 Гр. Низкие результаты лечения при нейтронной терапии свидетельствуют о том, что доза в 14,4 изоГр, подводимая при ее применении в монорежиме, вероятнее всего, не достаточна для оказания должного терапевтического эффекта.

Несмотря на то, что пациенты с глиобластомой и анапластической астроцитомой отнесены в единую группу высокозлокачественных глиом головного мозга, результаты лечения и ответ на проводимую терапию у них различаются. Прогноз у пациентов с рецидивами глиобластомы более неблагоприятный в сравнении с пациентами, у кого установлен диагноз анапластической астроцитомы. Так, показатели общей выживаемости составили 39 мес и 58 мес, однако различия не значимы ( $p=0,72$ ) (табл. 2).

Рассматривая роль лучевого компонента в зависимости от гистологического заключения, мы не получили достоверных данных, но отметили, что наилучшие показатели метод-специфической выживаемости зафиксированы у пациентов при проведении сочетанной фотонно-нейтронной терапии как у пациентов с глиобластомой, так и с анапластической астроцитомой: 20 мес против 37 мес и 12 мес против 48 мес ( $p=0,23$ ) соответственно (табл. 3). Наряду с гистотипом опухоли на результаты лечения оказывает влияние и возраст [11]. Нами отмечено достоверное увеличение показателей выживаемости после проведенного лечения у пациентов моложе 50 лет в сравнении

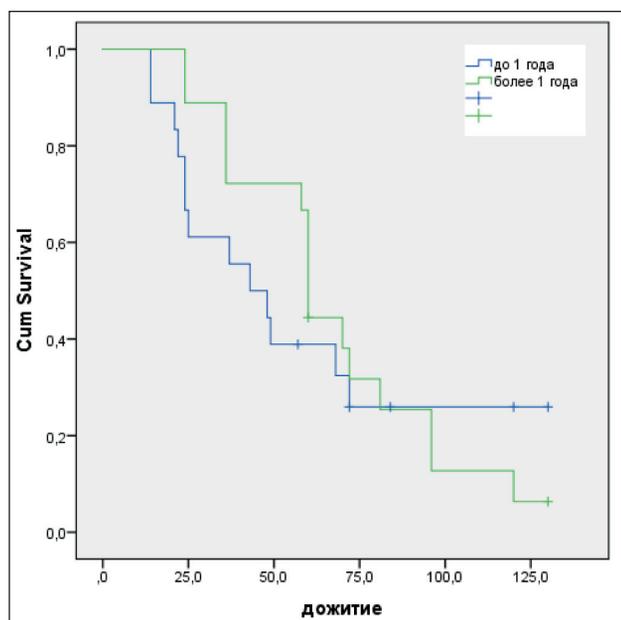


Рис. 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга в зависимости от сроков возникновения продолженного роста  
 Fig. 3. The overall survival rates in patients with recurrent high-grade glioma with respect to the time to recurrence

Таблица 3/Table 3

**Показатели выживаемости больных с рецидивами высокозлокачественных глиом в зависимости от гистотипа опухоли в зависимости от варианта лучевой терапии**

**The overall survival rates in patients with recurrent high-grade glioma with respect to tumor histology and radiation therapy option**

Гистотип/ Histology	Вид лучевой терапии/ Radiation therapy option	1-летняя ОВ/ 1-year survival rate	2-летняя ОВ/ 2-year survival rate	3-летняя ОВ/ 3-year survival rate	Выживаемость после повторного лечения/ Survival after repeated radiotherapy
ГБ/ Glioblastoma	НТ (n=10)/ НТ (n=10)	90 %	55,6 %	22,2 %	20 мес/months
	ФНТ (n=9)/ РНТ (n=10)	100 %	71,4 %	35,7 %	37 мес/months
АА/ Anaplastic astrocy- toma	НТ (n=10)/ НТ (n=10)	87,5 %	37,5 %	18,8 %	12 мес/months
	ФНТ (n=11)/ РНТ (n=10)	100 %	70,0 %	30,0 %	48 мес/months

Таблица 4/Table 4

**Показатели выживаемости у пациентов с рецидивами злокачественных глиом в зависимости от возраста**

**The overall survival rates in patients with recurrent high-grade glioma with respect to the age**

Возраст/Age	1-летняя ОВ/ 1-year survival rate	2-летняя ОВ/ 2-year survival rate	3-летняя ОВ/ 3-year survival rate	Метод-специфическая ОВ/ Method-specific survival	ОВ/ Overall survival
>50 лет/years	99,1 %	79,2 %	45,8 %	47 мес/months	60 мес/months
<50 лет/years	83,3 %	41,7 %	22,2 %	12 мес/months	25 мес/months

Таблица 5/Table 5

**Показатели выживаемости у пациентов с рецидивами злокачественных глиом в зависимости от сроков возникновения продолженного роста**

**The 1-year, 2-year and 3-year survival rates in patients with recurrent high-grade glioma**

Срок до наступления рецидива/ Time to recurrences	1-летняя ОВ/ 1-year survival rate	2-летняя ОВ/ 2-year survival rate	3-летняя ОВ/ 3-year survival rate	Выживаемость после повторного лечения/ Survival after repeated radiotherapy
>12 мес/months	88,9 %	55,6 %	33,4 %	24 мес/months
<12 мес/months	99,9 %	72,7 %	44,4 %	36 мес/months

с более возрастными больными – 47 мес и 12 мес ( $p=0,022$ ) (табл. 4).

В рамках проведенного исследования мы оценили воздействие срока наступления рецидива после проведенного лечения на показатели общей выживаемости, ретроспективно разделив всех пациентов на 2 подгруппы: в первую вошел 21 пациент, кому диагноз продолженного роста установлен в срок до 1 года; вторую подгруппу составили 19 пациентов у которых возник рецидив через 12 и более мес. Как и следовало ожидать, наименьшая продолжительность жизни отмечена у пациентов при установке диагноза «рецидив» в срок до 1 года, в сравнении с пациентами с безрецидивным течением опухолевого процесса более 12 мес. Показатели общей выживаемости составили 43 мес и 60 мес соответственно ( $p=0,68$ ) (рис. 3). Метод-специфическая ОВ также была выше у пациентов 2-й подгруппы – 24 мес и 36 мес соответственно ( $p=0,75$ ) (табл. 5).

Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что раннее выявление рецидива после первичного лечения коррелирует с неблагоприятным прогнозом [12]. Вместе с тем увеличение размеров первичного опухолевого процесса в головном мозге по данным МРТ после лучевого лечения, не сопровождающееся неврологическим ухудшением, требует дифференциальной диагностики между продолженным ростом опухоли и постлучевыми изменениями [13]. Это имеет принципиальное значение в связи с различными подходами к лечению данной категории больных [14, 15].

#### **Клинический пример**

*Пациент Ш., 36 лет, диагноз при поступлении: анапластическая астроцитома правой височной доли головного мозга, костно-пластическая трепанация черепа, субтотальное удаление опухоли от*

08.06.04. Гистологическое заключение № 16396: анапластическая астроцитома.

С учетом морфологического заключения, общего удовлетворительного статуса был проведен послеоперационный курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на ложе удаленной опухоли, остаточную опухоль, зону субклинического распространения с РОД 2 Гр до СОД 60 Гр, который пациент перенес удовлетворительно, в неврологическом статусе без отрицательной динамики.

При МРТ-контроле в марте 2007 г. отмечаются признаки продолженного роста опухоли височной доли справа. Осмотрен нейрохирургом, установлен диагноз: рецидив анапластической астроцитомы правой височной доли головного мозга, комбинированное лечение в 2004 г. Хирургическое лечение не показано.

С 31.05.07 по 28.06.07 проведен повторный курс ДГТ на рецидивную опухоль височной доли справа в традиционном режиме, СОД 46 изогр. С 09.07.07 по 13.07.07 выполнена дистанционная нейтронная

терапия РОД 0,3 Гр 2 раза в день в режиме мультифракционирования до СОД 2,4 Гр (14,4 изогр). Суммарная доза сочетанного фотонно-нейтронного облучения составила 60,4 изогр.

В дальнейшем находился под наблюдением по месту жительства. Через 24 мес после лечения отмечено резкое ухудшение общего состояния, появление тяжелой неврологической симптоматики. Пациент осмотрен онкологом, с учетом общего состояния (индекс Карновского менее 30), выраженного неврологического дефицита проведение специальных методов лечения противопоказано, рекомендована симптоматическая терапия по месту жительства. Смерть констатирована на 62 мес наблюдения.

### Заключение

Таким образом, увеличения продолжительности жизни пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом можно добиться добавлением нейтронного компонента в схему лучевой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мусабаева Л.И., Головки В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1(2): 88–94. [Musabaeva L.I., Golovko V.M. Fast neutron therapy in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2015; (2): 88–94. (in Russian)].
2. Гулидов И.А., Асланиди И.П. О состоянии и перспективах развития дистанционной нейтронной терапии. Вопросы онкологии. 2014; 60(4): 408–412. [Gulidov I.A., Aslanidi I.P. About the status and development prospects of remote neutron therapy. Problems in Oncology. 2014; 60(4): 408–412. (in Russian)].
3. Важенин А.В., Доможирова А.С., Мунасипова З.З., Мокичев Г.В., Магда Э.П. Повышение эффективности лечения первичных опухолей головного мозга за счет присоединения нейтронного компонента лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2003; 2: 36–39. [Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Munasipova Z.Z., Mokichev G.V., Magda E.P. Improving the effectiveness of the treatment of primary brain tumors due to the addition of the neutron component of radiation therapy. Siberian Journal of Oncology. 2003; 2: 36–39. (in Russian)].
4. Каноакова Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И., Важенин И.А., Паньшин Г.А., Цалланова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. Вестник научного центра Рентгенодиагностики. 2014; 14. [Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., Vazhenin I.A., Pan'shin G.A., Callanova Z.S. The results of combined photon - neutron therapy in conditions of an escalation of the neutron dose in the general course of combined photon-neutron therapy. Bulletin of the X-ray Radiology Research Center. 2014; 14. (in Russian)].
5. Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(3): 67–71. [Musabaeva L.I., Chojnzonov E.L., Gribova O.V., Starceva Zh.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron therapy in the treatment of radioresistant malignant neoplasms. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(3): 67–71. (in Russian)].
6. Parker R.G., Berry H.C., Gerdes A.J., Soronen M.D., Shaw C.M. Fast neutron beam radiotherapy of glioblastoma multiforme. Am J Roentgenol. 1976 Aug; 127(2): 331–5. doi: 10.2214/ajr.127.2.331.
7. Horskovic A., Ornitz R.D., Shell M., Rogers C.C. Treatment experience. Glioblastoma multiforme treated with 15 MeV fast neutrons. Cancer. 1982 Jun 15; 49(12): 2463–5. doi: 10.1002/1097-0142(19820615)49:12<2463::aid-cnrcr2820491208>3.0.co;2-3.
8. Бывальцев В.А., Завьялов Е.Л., Каныгин В.В., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю. Цитопатический эффекты бор-нейтронзахватной терапии на ускорительном ис-

точнике эпителиальных нейтронов для культуры клеток глиобластомы человека. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18: 34–42. [Byvalcev V.A., Zavyalov E.L., Kanygin V.V., Kasatova A.I., Kichigin A.I., Razumov I.A., Sycheva T.V., Taskaev S.Yu. Cytopathic effects of boron neutron capture therapy on an accelerating source of epithermal neutrons for human glioblastoma cell culture. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (4): 34–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-34-42.

9. Miyatake S., Kawabata S., Hiramatsu R., Kuroiwa T., Suzuki M., Kondo N., Ono K. Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Brain Tumors. Neurol Med Chir (Tokyo). 2016 Jul 15; 56(7): 361–71. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0297.

10. Shiba H., Takeuchi K., Hiramatsu R., Furuse M., Nonoguchi N., Kawabata S., Kuroiwa T., Kondo N., Sakurai Y., Suzuki M., Ono K., Oue S., Ishikawa E., Michiue H., Miyatake S.I. Boron Neutron Capture Therapy Combined with Early Successive Bevacizumab Treatments for Recurrent Malignant Gliomas A Pilot Study. Neurol Med Chir (Tokyo). 2018 Dec 15; 58(12): 487–494. doi: 10.2176/nmc.0a.2018-0111.

11. Salvati M., Bruzzaniti P., Relucanti M., Nizzola M., Familiari P., Giugliano M., Scafa A.K., Galletta S., Li X., Chen R., Barbaranelli C., Frati A., Santoro A. Retrospective and Randomized Analysis of Influence and Correlation of Clinical and Molecular Prognostic Factors in a Mono-Operative Series of 122 Patients with Glioblastoma Treated with STR or GTR. Brain Sci. 2020 Feb 9; 10(2): 91. doi: 10.3390/brainsci10020091.

12. Chaudhry N.S., Shah A.H., Ferraro N., Snelling B.M., Bregy A., Madhavan K., Komotar R.J. Predictors of long-term survival in patients with glioblastoma multiforme: advancements from the last quarter century. Cancer Invest. 2013 Jun; 31(5): 287–308. doi: 10.3109/07357907.2013.789899.

13. Скворцова Т.Ю., Савинова Ж.И., Гурчин А.Ф., Трофимова Т.Н. Метаболическая псевдопрогрессия – новый феномен при мониторинге лечения больных со злокачественными церебральными глиомами при помощи ПЭТ/КТ с [11C] метионином. Лучевая диагностика и терапия. 2018; 4(9): 21–30. [Skvortsova T.Yu., Savinceva Zh.I., Gurchin A.F., Trofimova T. Metabolic pseudoprogression is a new phenomenon in monitoring the treatment of patients with malignant cerebral gliomas using PET/CT with [11C] methionine. Radiation diagnostics and therapy. 2018; (4): 21–30. (in Russian)]. doi: 10.22328/2079-5343-2018-4-21-30.

14. Trunin Y., Golanov A., Konovalov A. Stereotactic radiation therapy and radiosurgery for brain pilocytic astrocytomas. Journal of Radiosurgery & SBRT. 2013; 2(1): 34.

15. Nafstel R.P., Pollack I.F., Zuccoli G., Deutsch M., Jakacki R.I. Pseudoprogression after low-grade gliomas after radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jan; 62(1): 35–9. doi: 10.1002/pbc.25179.

Поступила/Received 20.04.2020  
Принята в печать/Accepted 18.02.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сарычева Марина Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). E-mail: Pimenovamm@mail.ru. SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

**Важенин Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

**Мозерова Екатерина Яковлевна**, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

**Ложков Алексей Александрович**, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский клинический областной центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-6385-807.

**Карabut Радмила Юрьевна**, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6651-8115.

**Максимовская Алена Юрьевна**, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6333-0424.

**Тимохина Дарья Михайловна**, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5229-618X.

**Сабельникова Жанна Евгеньевна**, врач-радиотерапевт, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-9379-8063.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Сарычева Марина Михайловна**: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Важенин Андрей Владимирович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Мозерова Екатерина Яковлевна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Ложков Алексей Александрович**: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Карabut Радмила Юрьевна**: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Максимовская Алена Юрьевна**: сбор и обработка материала.

**Тимохина Дарья Михайловна**: сбор и обработка материала.

**Сабельникова Жанна Евгеньевна**: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Marina M. Sarycheva**, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine; Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: Pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

**Andrey V. Vazhenin**, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University; Head Physician, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

**Ekaterina Ya. Mozerova**, MD, PhD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine; Assistant of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

**Aleksey A. Lozhkov**, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6385-807.

**Radmila Yu. Karabut**, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6651-8115.

**Alena Yu. Maksimovskaya**, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6333-0424.

**Darya M. Timokhina**, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5229-618X.

**Zhanna E. Sabelnikova**, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Clinical Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9379-8063.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Marina M. Sarycheva**: research concept and design, statistical processing, compilation of a draft manuscript.

**Andrey V. Vazhenin**: analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

**Ekaterina Ya. Mozerova**: analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

**Aleksey A. Lozhkov**: statistical processing, compilation of a draft manuscript.

**Radmila Yu. Karabut**: statistical processing, compilation of a draft manuscript.

**Alena Yu. Maksimovskaya**: data collection and analysis.

**Darya M. Timokhina**: data collection and analysis.

**Zhanna E. Sabelnikova**: statistical data analysis, 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: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Калабанова Е.А., Сторожакова А.Э., Кабанов С.Н., Снежко Т.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Корнилова И.С., Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В., Абрамова Н.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Льянова А.А., Новоселова К.А., Рядинская Л.А. Опыт применения пертузумаба в противоопухолевой лекарственной терапии Her2-позитивного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92

For citation: Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Kalabanova E.A., Storozhakova A.E., Kabanov S.N., Snezhko T.A., Mitashok I.S., Svetitskaya Ya.V., Samaneva N.Yu., Kornilova I.S., Przhedetskiy Y.V., Pozdnyakova V.V., Abramova N.A., Popova I.L., Tikhonovskaya N.M., Lyanova A.A., Novoselova K.A., Ryadinskaya L.A. Experience of using pertuzumab in anticancer therapy for Her2-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРТУЗУМАБА В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, Е.А. Калабанова, А.Э. Сторожакова,  
С.Н. Кабанов, Т.А. Снежко, И.С. Миташок, Я.В. Светицкая, Н.Ю. Саманева,  
И.С. Корнилова, Ю.В. Пржедецкий, В.В. Позднякова, Н.А. Абрамова,  
И.Л. Попова, Н.М. Тихановская, А.А. Льянова, К.А. Новоселова,  
Л.А. Рядинская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия  
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63. E-mail: alenakalabanova@mail.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) по заболеваемости и смертности среди женского населения в Российской Федерации занимает лидирующие позиции. Прогноз течения заболевания во многом определяется биологическим подтипом опухоли. Для Her2-позитивного РМЖ характерны агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Внедрение в клиническую практику пертузумаба, являющегося рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к рецепторам эпидермального фактора роста человека 2-го типа, позволило значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. **Цель исследования** – оценка результатов лечения больных раком молочной железы с Her2-положительным молекулярно-генетическим подтипом при проведении химиотерапии в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой, а также степени выраженности и частоты встречаемости побочных эффектов. **Материал и методы.** В период с 2015 по 2018 г. 37 пациенткам с Her2-положительным молекулярно-генетическим подтипом рака молочной железы проведена химиотерапия в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг), внутривенно, в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг), внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед). На момент установления диагноза средний возраст был 45,6 ± 11,6 года. **Результаты.** Применение в неoadъювантном режиме пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом позволило получить полный патоморфологический ответ у 12 % больных, патоморфоз III степени – у 36 %. При использовании данной схемы противоопухолевой лекарственной терапии в неoadъювантном режиме в настоящее время к III клинической группе относятся 64 % пациенток, прогрессирование выявлено у 4 %. Чаще выявлялись следующие побочные эффекты: общая слабость и повышенная утомляемость – в 5,4 %, гематологическая токсичность в виде лейкопении I–II степени – в 5,4 % случаев. **Заключение.** Результаты подтверждают полученную ранее в рандомизированных исследованиях эффективность противоопухолевой лекарственной терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у больных Her2-положительным раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, Her2-положительный подтип, пертузумаб, прогноз.

## EXPERIENCE OF USING PERTUZUMAB IN ANTICANCER THERAPY FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER

O.I. Kit, L.Yu. Vladimirova, E.A. Kalabanova, A.E. Storozhakova, S.N. Kabanov, T.A. Snezhko, I.S. Mitashok, Ya.V. Svetitskaya, N.Yu. Samaneva, I.S. Kornilova, Y.V. Przhedetskiy, V.V. Pozdnyakova, N.A. Abramova, I.L. Popova, N.M. Tikhanovskaya, A.A. Lyanova, K.A. Novoselova, L.A. Ryadinskaya

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia  
63, 14<sup>th</sup> Line Street, Rostov-on-Don, 344037, Russia.  
E-mail: alenakalabanova@mail.ru

### Abstract

**Background.** Breast cancer is one of the most common malignancies and one of the leading causes of cancer deaths among women in the Russian Federation. The prognosis of the disease is largely determined by the biological subtype of the tumor. Her2-positive breast cancer is characterized by an aggressive course and unfavorable prognosis. The use of pertuzumab, a recombinant humanized monoclonal antibody to the human epidermal growth factor receptor 2, significantly improved immediate and long-term treatment outcomes. **The aim of the study** was to evaluate treatment outcomes in patients with Her2-positive molecular subtype of breast cancer receiving chemotherapy combined with a dual anti-Her2 blockade, and to assess the intensity and incidence of side effects. **Material and methods.** Between 2015 and 2018, 37 patients with Her2-positive breast cancer received chemotherapy combined with a dual anti-HER2 blockade (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i/v on day 1 + trastuzumab 6 mg/kg (loading dose 8 mg/kg) i/v on day 1 + pertuzumab 420 mg (loading dose 840 mg) i/v on day 1 once every 3 weeks). The mean age of the patients was 45.6 ± 11.6 years. **Results.** Neoadjuvant pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel resulted in pathological complete response in 12 % of patients and pathological partial response in 36 % of patients. Among patients who received the above neoadjuvant therapy regimen, disease progression was observed in 4 % of patients. The most common side effects were weakness and fatigue (5.4 % of cases) and grade I–II leukopenia (5.4 %). **Conclusion.** The study demonstrated the efficacy of antitumor therapy with pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel as well as the absence of severe side effects associated with this treatment regimen in patients with Her2-positive breast cancer.

**Key words:** breast cancer, Her2-positive subtype, pertuzumab, forecast.

Рак молочной железы (РМЖ) среди женского населения России занимает ведущую позицию. Ежегодно в России диагностируется около 50 000 новых случаев заболевания РМЖ [1]. В 2017 г. абсолютное число женщин с впервые установленным диагнозом рак молочной железы составило 70 569. Известно, что в структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные образования молочной железы, поэтому улучшение результатов лечения РМЖ является актуальным вопросом современной онкологии.

Течение и прогноз заболевания зависят от молекулярно-генетического подтипа РМЖ. В настоящее время известно о многочисленных различиях между подтипами РМЖ, например в уровне экспрессии рецепторов белков, участвующих в процессе апоптоза: p53 и BCL-2. Так, положительный Her2-статус опухоли наиболее сильно коррелирует с высоким уровнем экспрессии p53 [2]. По данным Всероссийского исследования «Эпидемиологическая программа скрининга Her2-статуса у больных раком молочной железы», 16 % пациентов имеют Her2-положительный статус [3]. Гиперэкспрессия

Her2 в опухоли ведет к усилению пролиферации и ангиогенеза, нарушению регуляции апоптоза. Поэтому Her2-позитивный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Согласно исследованиям В.Е. Плотниковой и соавт. [4], в которых изучались факторы риска метастатического поражения головного мозга при РМЖ, в данной группе достоверно чаще встречались больные с гиперэкспрессией Her2/neu ( $p < 0,05$ ).

Применение неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии при первично-операбельном РМЖ (II стадия) значительно увеличивает число случаев проведения органосохраняющего лечения, а при местнораспространенном РМЖ (III стадия) неoadъювантная терапия необходима для перевода опухоли из неоперабельного состояния в операбельное и выполнения хирургического вмешательства после уменьшения размера опухоли [5]. Показателем эффективности неoadъювантной лекарственной терапии является значительное уменьшение опухоли в размерах (объективный ответ) или даже её исчезновение

(полный ответ или полный патоморфологический ответ). Полный патоморфологический ответ ассоциируется с лучшими отдаленными результатами лечения (безрецидивной выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования). М. Kim et al. представлен анализ 14 рандомизированных клинических исследований, выявивших снижение риска смерти почти наполовину у пациентов, получивших полный патоморфологический ответ, по сравнению с теми лицами, у кого сохранялась резидуальная опухоль на момент хирургического этапа лечения [6]. Поэтому целесообразным является назначение наиболее эффективных лекарственных комбинаций на этапах неoadьювантной лекарственной терапии РМЖ.

Результаты проведенных рандомизированных исследований II фазы NeoSphere и TRYPHAENA позволили сделать выводы о высокой эффективности комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом в составе антрациклин-содержащей и безантрациклиновой схемы неoadьювантной терапии первично-операбельного и местнораспространенного (в том числе отечно-инфильтративного) Her2-положительного РМЖ. Частота полного патоморфологического ответа достигла 66 %, объективный ответ на терапию пертузумабом и трастузумабом отмечался у 95 % пациенток при одной из схем химиотерапии. Неoadьювантная терапия комбинацией пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом снижала риск рецидива на 40 % (5-летняя безрецидивная выживаемость отмечена у 84 % пациентов). Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности данной схемы лечения, тип и частота нежелательных явлений были обусловлены применяемыми химиопрепаратами [7–10].

Целью адьювантного этапа лечения РМЖ является профилактика возможного рецидива заболевания. При Her2-положительном РМЖ адьювантное лечение анти-Her2-препаратами продолжается 1 год (включая дооперационный этап в случае проведения неoadьювантной терапии). Несмотря на применение стандартной адьювантной терапии трастузумабом в течение 1 года у пациенток с ранним Her2-положительным РМЖ, более 25 % пациенток рецидивируют в течение первых 10 лет. Чаще всего рецидив заболевания наблюдается у пациенток с метастазами в лимфатические узлы на момент диагностики, а также у пациенток с Her2-положительным гормон-отрицательным вариантом опухоли [11, 12]. Применение комбинации пертузумаба и трастузумаба в адьювантном режиме позволяет снизить риск рецидива у пациенток с Her2-положительным РМЖ с метастазами в лимфатические узлы или отрицательным статусом гормональных рецепторов до 24 % [13].

У больных РМЖ IV стадии противоопухолевая лекарственная терапия направлена на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

У больных метастатическим Her2-положительным раком молочной железы в первой линии терапии применение комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом позволило достичь общей выживаемости, равной 56,5 мес (значимое увеличение на 15,7 мес,  $OR=0,68$ ,  $p<0,001$ ). Особенно актуальным у данной категории больных является благоприятный профиль безопасности комбинации пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел. Выявленные нежелательные явления были характерны для доцетаксела [14, 15].

Нами представлен опыт проведения двойной анти-Her2-блокады у пациенток с наличием гиперэкспрессии Her2/Neu. В период с 2015 по 2018 г. 37 пациенткам с Her2-положительным молекулярно-генетическим подтипом РМЖ проведена химиотерапия в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой. Люминальный Her2-положительный подтип выявлен у 16 (43,2 %), люминальный В Her2-положительный подтип – у 21 (56,8 %) пациентки.

В анализируемой группе больных I стадия РМЖ выявлена у 1 (2,7 %) пациентки, IIa стадия – у 6 (16,2 %), IIb стадия – у 12 (32,5 %), IIIa стадия – у 2 (5,4 %) больных, IIIb стадия – у 9 (24,3 %), IIIc стадия – у 5 (13,5 %) больных. При первичном обращении IV стадия РМЖ выявлена у 2 (5,4 %) больных (табл. 1). На момент установления диагноза пациентки были в возрасте от 28 до 68 лет, средний возраст –  $45,6 \pm 11,6$  года.

В неoadьювантном режиме противоопухолевая лекарственная терапия по схеме: доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, в 1-й день + трастузумаб  $6 \text{ мг/кг}$  (нагрузочная доза –  $8 \text{ мг/кг}$ ), внутривенно, в 1-й день + пертузумаб  $420 \text{ мг}$  (нагрузочная доза –  $840 \text{ мг}$ ), внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед проведена 25 больным (67,6 % от общего числа наблюдаемых пациенток). Из них IIa стадия РМЖ диагностирована у 4 (16 %), IIb стадия – у 11 (44 %), IIIa стадия – у 2 (8 %), IIIb стадия – у 5 (20 %), IIIc стадия – у 3 (12 %) больных. Люминальный В Her2-положительный подтип выявлен у 15 (60 %), люминальный Her2-положительный подтип – у 10 (40 %) пациенток.

После неoadьювантной химиотерапии в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой полный ответ по критериям RECIST 1.1 (2009 г.) выявлен у 5 (20 %) пациенток, частичный ответ – у 10 (40 %), стабилизация – у 10 (40 %) больных. Полный патоморфологический ответ по Г.А. Лавниковой выявлен у 3 (12 %), патоморфоз III степени – у 9 (36 %) больных. В остальных случаях, у 13 (52 %) больных по результатам послеоперационного гистологического анализа выявлен лекарственный патоморфоз II степени.

Из 25 больных РМЖ, получивших противоопухолевую лекарственную терапию по схеме трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел в неoadьювантном режиме, 16 (64 %) пациенток на момент

**Распределение больных РМЖ по стадиям и системе TNM (7-е издание, 2010 г.)**  
**Distribution of patients by stages and the TNM classification (7th edition, 2010)**

Стадия/ Stage	TNM	Количество больных (абсолютное)/ Number of patients (abs)	Процент от общего числа пациенток (n=37)/ Percentage from the total number of patients (n=37)
I	T1N0M0	1	2,7
IIa	T1cN0M0	1	2,7
	T2N0M0	5	13,5
IIb	T2N1M0	12	32,5
IIIa	T1N2M0	1	2,7
	T2N2M0	1	2,7
IIIb	T4N0M0	1	2,7
	T4N1M0	5	13,5
	T4N2M0	3	8,1
IIIc	T2N3M0	4	10,8
	T4N3M0	1	2,7
IV	T2NxM1	1	2,7
	T2N3M1	1	2,7

подачи статьи в редакцию журнала относятся к III клинической группе, в процессе адъювантной лекарственной терапии находятся 8 (32 %) больных. В адъювантном режиме комбинация пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом была проведена 2 (5,4 %) пациенткам группы высокого риска. Прогрессирование с метастазами в кожу послеоперационного рубца, контрлатеральную молочную железу выявлено у 1 (4 %) пациентки.

#### **Клинический пример**

Пациентка Т., 48 лет, в мае 2017 г. обратилась в клинику-диагностическое отделение нашего центра с жалобами на образование в левой молочной железе. При выполнении КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза в левой молочной железе определялась опухоль 4×3 см, аксиллярные лимфоузлы слева 1,6 см, в других органах метастазы не определялись. Выполнена трепан-биопсия опухоли левой молочной железы, патоморфологическое заключение – инвазивная карцинома. По данным иммуногистохимического исследования: экспрессия рецепторов эстрогена – 85 %, экспрессия рецепторов прогестерона – 50 %, экспрессия Ki67 – 60 % ядер, Her2/Neu на уровне 3 (+). Установлен клинический диагноз: рак левой молочной железы St IIb, cT2N1M0, люминальный B подтип с гиперэкспрессией Her2/Neu.

С 1.06.17 проведено 4 курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, в 1-й день, циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, в 1-й день, цикл – 21 день). С 5.09.17 проведено 4 курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг), внутривенно, в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг), внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед. Проведение химиотера-

пии в комбинации с двойной анти-Her2-блокадой какими-либо клинически значимыми осложнениями не сопровождалось (отмечена тошнота I степени). По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка до начала таргетной терапии составила 62,4 %, после завершения неоадъювантного этапа противоопухолевой лекарственной терапии – 61,7 %.

После 8 курсов неоадъювантной полихимиотерапии при контрольной КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза в левой молочной железе обнаружен узел размером 1 см, аксиллярные лимфоузлы не определяются. Таким образом, по критериям RECIST 1.1 выявлен частичный ответ. 30.11.17 выполнена радикальная мастэктомия слева по Маддену. При гистологическом исследовании на месте опухоли выявлен фиброз, полный морфологический ответ опухоли на лечение, RCB 0 (рис. 1–2).

Далее была проведена конформная дистанционная лучевая терапия на послеоперационный рубец на месте левой молочной железы и зоны лимфооттока слева, СОД 50 изоГр. Продолжено введение трастузумаба в дозе 6 мг/кг, внутривенно капельно, 1 раз в 21 день, до 12 мес (с учетом дооперационного этапа) и гормонотерапия антиэстрогенами. В настоящее время пациентка жива, находится в III клинической группе. Период наблюдения от момента установления диагноза до времени подачи статьи в редакцию журнала составил 22 мес без признаков прогрессирования.

Медиана наблюдения за группой больных, получивших химиотерапию таксанами в сочетании с двойной анти-Her2-блокадой в неоадъювантном и адъювантном режиме, составила 14 мес. Медиана общей выживаемости к настоящему времени не достигнута.

При генерализации Her2-положительного РМЖ данная схема была использована у 10 (27 %)

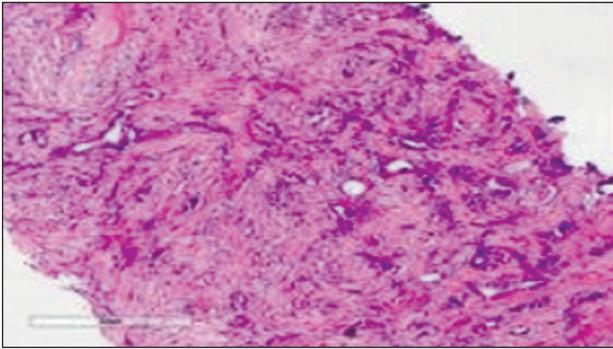


Рис. 1. Микрофото. Биоптат РМЖ до начала противоопухолевой лекарственной терапии. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$

Fig. 1. Microphoto. Breast cancer biopsy material before anticancer therapy. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 5$

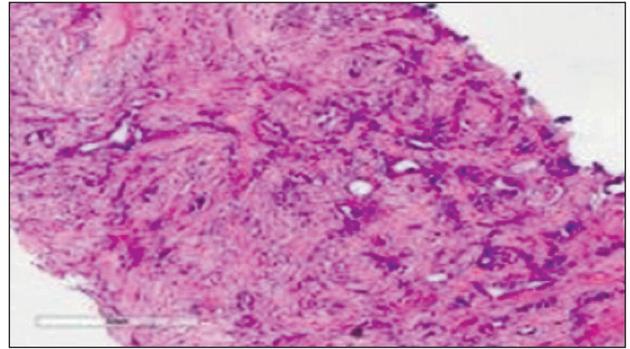


Рис. 2. Микрофото. После неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии – фиброзная ткань на месте опухоли с единичными сохранившимися железами молочной железы нормального строения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$

Fig. 2. Microphoto. After neoadjuvant anticancer medical therapy – fibrous tissue in place of the tumor with single preserved glands of the breast with the normal structure. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 5$

пациенток, у двух из них на момент обращения был выявлен первично-генерализованный Her2-положительный РМЖ. Частота объективного ответа, по нашим данным, составила 60 % (6 больных), при этом полный ответ выявлен у 1 (10 %) пациентки. Прогрессирование выявлено у 4 (40 %) больных. Эти значения ниже, чем представленные в результатах исследования CLEOPATRA (изучение пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела в лечении Her-2-положительного метастатического РМЖ), где частота объективного ответа составила 80,2 %, что, возможно, связано с небольшой группой наблюдаемых нами больных. По нашим данным, при генерализованном РМЖ медиана общей выживаемости составила 56 мес, общая трехлетняя выживаемость – 68 %, больные продолжают наблюдаться. Согласно данным двойного слепого рандомизированного исследования CLEOPATRA, медиана общей выживаемости составила 56,5 мес. Таким образом, полученные нами данные по отдаленным результатам лечения не отличаются от показателей в исследовании CLEOPATRA.

При противоопухолевой терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом нами отмечены следующие нежелательные явления: общая слабость и повышенная утомляемость – в 5,4 % случаев, гематологическая токсичность в виде лейкопении I–II степени – в 5,4 % случаев. Реже отмечались – нейтропения I степени (2,7 %), сыпь на коже I степени (2,7 %), тошнота I степени (2,7 %), тахикардия II степени (2,7 %), повышение уровней АЛТ и АСТ – печеночная токсичность I степени (2,7 %). Нежелательные явления были контролируемы, поддавались медикаментозной коррекции, не требовали отсрочки курса противоопухолевой терапии или снижения дозы лекарствен-

ных препаратов. Включение пертузумаба в схемы противоопухолевой лекарственной терапии не изменяло профиль токсичности. Всем пациенткам до начала терапии пертузумабом и трастузумабом и каждые 3 мес оценивалась фракция выброса левого желудочка, которая в среднем до начала лечения составила  $67 \pm 3\%$ , через 3 мес –  $64 \pm 3\%$ . Таким образом, не отмечалось клинически значимого изменения данного показателя.

При сравнении полученных нами данных о степени патоморфологического ответа после неoadъювантной терапии комбинацией пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом с данными исследования II фазы NeoSphere выявлены некоторые различия. По данным исследования NeoSphere, в 45,8 % случаев был получен полный патоморфологический ответ, в нашей группе он наблюдался у 12 % пациенток. Возможное объяснение этих различий – преобладание в нашей группе люминального B подтипа опухоли, при котором реже достигается патоморфоз III–IV степени.

В группе больных РМЖ, получивших противоопухолевую лекарственную терапию по схеме трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел в неoadъювантном и/или адъювантном режиме, медиана общей выживаемости не достигнута, общая одностепенная выживаемость – 100 %.

Полученные данные подтверждают эффективность противоопухолевой лекарственной терапии у пациенток с Her2-положительным раком молочной железы пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Отмечена хорошая переносимость этих комбинаций, применение данной схемы не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневецкая Я.В. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли. 2015; 1: 35–45. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. Heterogeneity of stage I breast cancer: biological and prognostic value. Malignant tumours. 2015; 1: 35–45. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-1-31-40.
2. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А., Кеchedжиева Э.Э. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014; 10: 85–88. [Kit O.I., Shatova Yu.S., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Ulianova E.P., Komova E.A., Kechedzhieva E.E. P53 and BCL2 expression in different breast cancer subtypes. Fundamental Research. 2014; 10: 85–88. (in Russian)].
3. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И., Королева Н.И., Завалишина Л.Э. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у пациенток с раком молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 год. Современная онкология. 2016; 3(18): 19–26. [Poddubnaya I.V., Frank G.A., Yagudina R.I., Koroleva N.I., Zavalishina L.E. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation in 2015. Modern Oncology. 2016; 3(18): 19–26. (in Russian)].
4. Плотникова В.Е., Непомнящая Е.М., Григоров С.В. Факторы риска метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013; 11(154) (22): 84–89. [Plotnikova V.E., Nepomnyashchaya E.M., Grigorov S.V. Risk factors for brain metastases in breast cancer. Scientific Statements. Medicine Series. Pharmacy. 2013; 11(154) (22): 84–89. (in Russian)].
5. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. 2018; 113–144. [Rossiyskoye obshchestvo klinicheskoy onkologii (RUSSCO). Practical recommendations for the medical treatment of invasive breast cancer. 2018; 113–144. (in Russian)].
6. Kim M.M., Allen P., Gonzalez-Angulo A.M., Woodward W.A., Meric-Bernstam F., Buzdar A.U., Hunt K.K., Kuerer H.M., Litton J.K., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A., Mittendorf E.A. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. 2013 Aug; 24(8): 1999–2004. doi: 10.1093/annonc/mdt131.
7. Nagayama A., Hayashida T., Jinno H., Takahashi M., Seki T., Matsumoto A., Murata T., Ashrafian H., Athanasiou T., Okabayashi K., Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014 Sep 15; 106(9): dju203. doi: 10.1093/nci/dju203.
8. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C., Seo J.H., Tsai Y.F., Ratnayake J., McNally V., Ross G., Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHANA). Ann Oncol. 2013; 24(9): 2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
9. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninimit V., Bianchi G., Szado T., Ratnayake J., Ross G., Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan; 13(1): 25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
10. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). J Clin Oncol. 2015; 33(15\_suppl): 505. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.505.
11. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J., Jeong J.H., Sledge G., Geyer C.E.Jr., Martino S., Rastogi P., Gralow J., Swain S.M., Winer E.P., Colon-Otero G., Davidson N.E., Mamounas E., Zujewski J.A., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 2014 Nov 20; 32(33): 3744–52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
12. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azavedo J., Castro G.Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25; 389(10075): 1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
13. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsy P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thürlimann B.; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F., Baselga J., Bergh J., Bonnefoi H., Brucker S.Y., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlertsen B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jassem J., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Pagani O., Partridge A.H., Prichard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017 Aug 1; 28(8): 1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
14. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M.C., Cortés J.; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020 Apr; 21(4): 519–530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
15. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortés J.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19; 372(8): 724–34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.

Поступила/Received 31.05.2019  
Принята в печать/Accepted 28.06.2019

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кит Олег Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

**Владимирова Любовь Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4857-6202. AuthorID (РИНЦ): 289090.

**Калабанова Елена Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9090-3007. AuthorID (РИНЦ): 734992. ORCID: 0000-0003-0158-3757.

**Сторожакова Анна Эдуардовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2804-7474. AuthorID (РИНЦ): 734057. ORCID: 0000-0003-0965-0264.

**Кабанов Сергей Николаевич**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6369-0824. AuthorID (РИНЦ): 794858. ORCID: 0000-0001-8628-4240.

**Снежко Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4479-1414. AuthorID (РИНЦ): 706064. ORCID: 0000-0002-9661-9312.

**Миташок Ирина Степановна**, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6338-4453. AuthorID (РИНЦ): 799108. ORCID: 0000-0002-0121-5906.

**Светицкая Яна Владимировна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6821-0327. AuthorID (РИНЦ): 571593. ORCID: 0000-0001-5371-0709.

**Саманева Наталья Юрьевна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1181-0659. AuthorID (РИНЦ): 734488. ORCID: 0000-0003-0843-6012.

**Корнилова Ирина Сергеевна**, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2612-2949. AuthorID (РИНЦ): 909978. ORCID: 0000-0003-1651-5685.

**Пржедецкий Юрий Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической хирургии и онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3888-6265. AuthorID (РИНЦ): 702006.

**Позднякова Виктория Вадимовна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7306-2034. AuthorID (РИНЦ): 700139.

**Абрамова Наталья Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1784-8819. AuthorID (РИНЦ): 734048.

**Попова Ирина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4542-1937. AuthorID (РИНЦ): 413304.

**Тихановская Наталья Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9000-4877. AuthorID (РИНЦ): 734051.

**Льянова Аза Ахмедовна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5292-6017. AuthorID (РИНЦ): 734487.

**Новоселова Кристина Александровна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3492-1620. AuthorID (РИНЦ): 734634.

**Рядинская Людмила Алексеевна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6146-2396. AuthorID (РИНЦ): 795116.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Кит Олег Иванович:** научное редактирование.

**Владимирова Любовь Юрьевна:** концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

**Калабанова Елена Александровна:** сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала.

**Сторожакова Анна Эдуардовна:** концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных.

**Кабанов Сергей Николаевич:** сбор, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование.

**Снежко Татьяна Александровна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Миташок Ирина Степановна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Светицкая Яна Владимировна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Саманева Наталья Юрьевна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Корнилова Ирина Сергеевна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Пржедецкий Юрий Валентинович:** научное редактирование.

**Позднякова Виктория Вадимовна:** сбор, анализ и интерпретация данных.

**Абрамова Наталья Александровна:** сбор данных, техническое редактирование.

**Попова Ирина Леонидовна:** сбор данных, оформление библиографии.

**Тихановская Наталья Михайловна:** сбор данных, оформление библиографии.

**Льянова Аза Ахмедовна:** сбор данных, техническое редактирование.

**Новоселова Кристина Александровна:** анализ и интерпретация данных, техническое редактирование.

**Рядинская Людмила Алексеевна:** сбор данных, оформление библиографии.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Oleg I. Kit**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Centre of Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

- Liubov Yu. Vladimirova**, MD, DSc, Professor, Head of Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Elena A. Kalabanova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0158-3757
- Anna E. Storozhakova**, MD, PhD, Head of Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0965-0264.
- Sergey N. Kabanov**, MD, PhD, Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-8628-4240.
- Tatiana A. Snezhko**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9661-9312.
- Irina S. Mitashok**, MD, Tumor Drug Therapy Department no.2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0121-5906.
- Yana V. Svetitskaya**, MD, PhD, Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-5371-0709.
- Natalia Yu. Samaneva**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0843-6012.
- Irina S. Kornilova**, MD, Tumor Drug Therapy Department No. 2, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1651-5685.
- Yuriy V. Przhedetskiy**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Viktoria V. Pozdnyakova**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Natalia A. Abramova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Irina L. Popova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Natalia M. Tikhonovskaya**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Aza A. Lyanova**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Kristina A. Novoselova**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).
- Lyudmila A. Ryadinskaya**, MD, PhD, Tumor Drug Therapy Department, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

#### AUTHOR CONTRIBUTION

- Oleg I. Kit**: study analysis.
- Liubov Yu. Vladimirova**: study conception and design, study analysis.
- Elena A. Kalabanova**: data collection and interpretation, writing the article, data collection and interpretation.
- Anna E. Storozhakova**: study conception and design, data collection and interpretation.
- Sergey N. Kabanov**: data collection and interpretation, technical editing.
- Tatiana A. Snezhko**: data collection and interpretation.
- Irina S. Mitashok**: data collection and interpretation.
- Yana V. Svetitskaya**: data collection and interpretation.
- Natalia Yu. Samaneva**: data collection and interpretation.
- Irina S. Kornilova**: data collection and interpretation.
- Yuriy V. Przhedetskiy**: study analysis.
- Viktoria V. Pozdnyakova**: data collection and interpretation.
- Natalia A. Abramova**: data collection, technical editing.
- Irina L. Popova**: data collection, bibliography.
- Natalia M. Tikhonovskaya**: data collection, bibliography.
- Aza A. Lyanova**: data collection and interpretation, technical editing.
- Kristina A. Novoselova**: data collection and interpretation, technical editing.
- Lyudmila A. Ryadinskaya**: data collection, bibliography.

#### **Funding**

*This study required no additional funding.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: *Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В.* Анализ результатов эндоскопической имплантации стентов при злокачественных сдавлениях пищевода и пищеводных анастомозов. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 93–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-93-101

For citation: *Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V.* Analysis of the results of endoscopic stent implantation in malignant extrinsic esophageal compressions and esophageal anastomoses. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 93–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-93-101

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ СДАВЛЕНИЯХ ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНЫХ АНАСТОМОЗОВ

**А.И. Иванов<sup>1,2,3</sup>, В.А. Попов<sup>4</sup>, М.В. Бурмистров<sup>2,3,4</sup>**

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан», г. Казань, Россия<sup>1</sup>

Россия, 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29<sup>1</sup>

ФГАОУ ВО «Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета», г. Казань, Россия<sup>2</sup>

Россия, 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, 76<sup>2</sup>

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Казань, Россия<sup>3</sup>

Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36<sup>3</sup>

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань, Россия<sup>4</sup>

Россия, 420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138<sup>4</sup>

### Аннотация

**Введение.** Злокачественная дисфагия, которая происходит в результате сдавления извне пищевода и пищеводных анастомозов, является достаточно редким осложнением опухолевого поражения. Исследования, которые были проведены по поводу безопасности и эффективности стентирования при экстраорганном сдавлении пищевода, имеют противоречивые результаты. **Целью исследования** явился анализ продолжительности жизни и осложнений после стентирования у больных со злокачественными экстраорганными сдавлениями пищевода и пищеводных анастомозов. **Материал и методы.** Саморасправляющиеся металлические пищеводные стенты были имплантированы под видеоэндоскопическим контролем 19 больным со злокачественной внешней компрессией пищевода и пищеводных анастомозов, которая была обусловлена различной онкологической патологией, за период с 2011 по 2019 г. на базе Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан. **Результаты.** Осложнений непосредственно во время имплантации не наблюдалось. Показатели дисфагии уменьшились в среднем на 1,9 балла. В раннем и отсроченном периоде осложнения возникли в 5 случаях (миграция стента, профузное пищеводное кровотечение с летальным исходом, рецидив дисфагии на фоне продолженного роста опухоли, формирование трахео-пищеводного свища, выраженный грануляционный рост, вызвавший рецидив дисфагии). Средняя продолжительность жизни составила 55,9 дня. **Выводы.** Стентирование пищевода при злокачественной обструкции пищевода с компрессией извне позволяет быстро и эффективно купировать симптомы дисфагии. Однако у этой категории больных достаточно часто наблюдаются серьезные осложнения.

**Ключевые слова:** сдавление извне пищевода, эндоскопическое стентирование, саморасправляющиеся металлические стенты, дисфагия, пищеводный анастомоз, продолжительность жизни, осложнения стентирования.

## ANALYSIS OF THE RESULTS OF ENDOSCOPIC STENT IMPLANTATION IN MALIGNANT EXTRINSIC ESOPHAGEAL COMPRESSIONS AND ESOPHAGEAL ANASTOMOSES

A.I. Ivanov<sup>1,2,3</sup>, V.A. Popov<sup>4</sup>, M.V. Burmistrov<sup>2,3,4</sup>

Republican Cancer Center of the Republic of Tatarstan Ministry of Health, Kazan, Russia<sup>1</sup>  
29, Siberian tract, 420029, Kazan, Russia. E-mail: lyapac@mail.ru<sup>1</sup>

Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia<sup>2</sup>  
76, Karl Marx Street, 420012, Kazan, Russia<sup>2</sup>

Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia<sup>3</sup>

36, Butlerova Street, 420012, Kazan, Russia<sup>3</sup>

Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health, Kazan, Russia<sup>4</sup>  
138, Orenburg tract, 420064, Kazan, Russia<sup>4</sup>

### Abstract

**Background.** Malignant dysphagia caused by the extrinsic compression of the esophagus and esophageal anastomoses is a rare complication of malignant neoplasms. Studies on the safety and efficacy of esophageal stenting for extra-organ esophageal compression have contradictory results. **The aim of the study** was to analyze the life expectancy and complications after stenting in patients with malignant extra-organ compression of the esophagus and esophageal anastomoses. **Material and Methods.** From 2011 to 2019, 19 patients with extrinsic compression of the esophagus and esophageal anastomoses caused by malignant neoplasms underwent ultrasound-guided implantation of self-expandable metallic stents. **Results.** No complications were observed during stent implantation procedure. The mean dysphagia score decreased by 1.9 points. Short- and long-term complications, such as stent migration, profuse esophageal bleeding with lethal outcome, dysphagia relapse, tracheo-esophageal fistula, pronounced and granulation growth causing recurrent dysphagia, were observed in 5 patients. The median survival time was 55.9 days. **Conclusion.** Placement of metal stents in patients with malignant dysphagia due to extrinsic esophageal compression was shown to be safe and effective in relieving the symptoms of dysphagia.

**Key words:** extrinsic compression of esophagus, endoscopic stenting, self-expanding metal stents, dysphagia, esophageal anastomosis, complications of stenting.

### Введение

Большинство пациентов с дисфагией вследствие злокачественного экстраорганного сдавления пищевода и пищеводных анастомозов неизлечимы и имеют продолжительность жизни менее 6 мес после появления первых симптомов. Злокачественная дисфагия, обусловленная сдавлением пищевода и пищеводных анастомозов, является осложнением рака легкого, опухолей средостения, метастатическим поражением или локальным рецидивом рака после хирургических операций [1, 2].

Известно, что эндоскопическое стентирование эффективно купирует дисфагию при неоперабельном раке пищевода и кардио-эзофагеальной зоны, улучшая качество жизни больных, методика сопровождается низким уровнем осложнений. Редкость злокачественных экстраорганного сдавления пищевода и пищеводных анастомозов, а также короткая медиана жизни больных не дают возможности приобретения достаточного клинического опыта для оценки целесообразности стентирования. Единичные исследования относительно безопасности и эффективности имплантации стентов при неоперабельных злокачественных сдавлениях пищевода

и пищеводных анастомозов имеют противоречивые заключения [3–5]. Так, van N. Heel et al. сообщают о тяжелых осложнениях, возникших в 10 % в группе из 50 больных со злокачественной компрессией пищевода. Осложнения включали перфорацию во время предварительной дилатации (n=2) и массивное кровотечение (n=3) с двумя летальными исходами [5]. Легкие осложнения возникли в 18 % случаев. Рецидивирующая дисфагия наблюдалась у 8 (16 %) пациентов. Медиана выживаемости после установки стента составила 44 дня (от 5 дней до 2 лет). Между тем другие авторы [3] сообщили о средней продолжительности жизни в 2,1 мес у 17 больных с хорошими показателями разрешения злокачественной дисфагии.

K. Rhee et al. [6] провели ретроспективный сравнительный анализ стентирования больных со злокачественной дисфагией на фоне рака пищевода (n=85) и компрессией извне (n=20), по результатам которого не выявили существенных отличий по частоте клинического успеха, однако продолжительность жизни была ниже в группе со сдавлениями извне со средними показателями – 54 дня. В работе не выявлено серьезных осложнений, связанных с

имплантацией стента, и не отмечалось значимой разницы успеха в купировании дисфагии при выборе модели стента. Э.А. Годжелло и соавт. [7] проанализировали результаты эндопротезирования у 10 больных со злокачественными сдавлениями извне. Продолжительность жизни составила от 20 до 59 дней. Осложнения встретились в одном случае.

**Цель исследования** – провести анализ продолжительности жизни и осложнений после стентирования у больных со злокачественными экстраорганными сдавлениями пищевода и пищеводных анастомозов.

### Материал и методы

За период с 2011 по 2019 г. на базе Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан стентирование было выполнено у 19 больных с экстраорганными сдавлениями пищевода и пищеводных анастомозов (табл. 1). В исследование включено 10 мужчин и 9 женщин в возрасте от 36 до 81 года.

Сдавление извне области анастомозов выявлено у 8 пациентов, среди них сдавление извне зоны анастомоза после экстирпации пищевода с пластикой желудочным «стеблем» по поводу рака пищевода (n=1), сдавление эзофаго-энтероанастомоза после гастрэктомии по поводу рака желудка (n=5) и сдавление желудочного трансплантата после ларингофарингоэзофагэктомии по поводу рака гортаноглотки с переходом на пищевод (n=2). Сдавление анастомозов было обусловлено метастатическим поражением внутрибрюшных лимфоузлов (n=4), лимфоузлов средостения (n=2) и надключичных лимфоузлов (n=2). Оперативное лечение было выполнено в сроки от 8 до 39 мес до момента стентирования. Больные раком гортаноглотки и пищевода получали предоперационную и паллиативную лучевую терапию. По гистологическому исследованию операционного материала в этой группе диагностированы следующие клинические стадии: IV стадия – у 4 больных, III стадия – у 3, II стадия – у 1 пациента. Метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены у 3 больных. Распределение по гистологической структуре опухолей: недифференцированная аденокарцинома – 1, умереннодифференцированная аденокарцинома – 2, плоскоклеточный рак – 3, перстневидноклеточный рак – 2.

Сдавление пищевода было выявлено у 6 больных раком легких (РЛ), из них у 4 пациентов оно было связано с метастатическим поражением легкого (n=1) и метастазами в лимфоузлы средостения (n=3) после пульмонэктомии по поводу РЛ II (n=2) и РЛ III стадии (n=1) в сроки от 9 до 11 мес до момента стентирования. В группе неоперированных больных (n=3) экстраорганный сдавление пищевода было обусловлено метастатическим поражением лимфоузлов средостения (n=2) и раком легкого

(n=1), из них у 1 была III, у 2 пациентов – IV клиническая стадия РЛ с метастазами в медиастинальные лимфоузлы и другие органы. Гистологически верифицированы плоскоклеточный рак (n=5) и мелкоклеточный нейроэндокринный рак (n=1). Паллиативную лучевую терапию получали 3, химиотерапию – 2 больных.

У 2 больных после мастэктомии по поводу низкодифференцированного плоскоклеточного рака молочной железы II стадии сдавление извне было обусловлено метастазами в лимфоузлы средостения. У одной больной выявлены метастазы в отдаленные органы на момент стентирования. Кроме того, следует отметить, что в этих случаях имелось не только сдавление пищевода, но и прорастание в дыхательные пути. В одном наблюдении выявлена инвазия в правый главный бронх, в другом – сдавление трахеи и левого главного бронха с явлениями стеноза и дыхательной недостаточностью II–III степени. Больные также проходили курсы комбинированной химиолучевой терапии.

В единичном наблюдении установка стента потребовалась у больного с меланомой кожи туловища. Злокачественная дисфагия была обусловлена рецидивом опухоли, который возник через 26 мес после иссечения образования с множественными метастазами в легкие и лимфоузлы средостения. Помимо компрессии пищевода наблюдалось сдавление карины и медиальных стенок обоих главных бронхов, при этом просвет дыхательных путей был сужен на 1/2 диаметра.

Кроме того, в наше исследование были включены 2 больных со злокачественными лимфомами, которые осложнились экстраэзофагеальной компрессией и пищеводно-трахеальными свищами. У этих больных были верифицированы Т-клеточная неспецифицированная лимфома и лимфома Ходжкина. Сдавление пищевода было обусловлено поражением средостенных лимфоузлов. Оба пациента получали специализированное химиотерапевтическое лечение.

В целом, в группе протяженность опухолевого процесса варьировала в пределах от 2 до 10 см, с сужением просвета пищевода от 3 до 12 мм. Локализация зоны сдавления по отношению к пищеводу, дигестивным анастомозам и трансплантатам: верхнегрудной отдел пищевода с переходом на среднегрудной отдел – 1; среднегрудной отдел – 2; среднегрудной с переходом на нижнегрудной – 2; нижнегрудной – 6; эзофагоэнтероанастомоз – 5; сдавление зоны желудочного трансплантата – 3. Все больные обратились в наше учреждение с дисфагией III–IV степени по Савицкому.

Имплантации пищеводных стентов проводились под видеоэндоскопическим контролем. Преимущественно использовали стенты Ella-CS модели FerX и SX (Чехия). В 4 случаях имплантировали стенты Boston Scientific Ultraflex, в 1 случае – стент Taewoong Medical Niti-S. Предварительные сеансы

бужирования для дилатации просвета пищевода до диаметра, необходимого для проведения доставочного устройства стента, выполнялись в 7 случаях. Стенты устанавливались в зоне сужения таким образом, чтобы проксимальный и дистальный края устройства охватывали непораженную зону на 2–3 см с обеих сторон. Стенты имели полное (n=17) или частичное покрытие (n=2). После имплантации во всех случаях выполнялось рентгенологическое исследование с водорастворимым контрастом для подтверждения адекватного позиционирования стента.

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и STAT-ICTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Ограниченность случаев с экстраорганными злокачественными сдавлениями пищевода не позволяет применить сложные статистические методы, в связи с этим был применен наглядный статистический метод анализа категориальных переменных с целью определения общего характера распределения данных в выборке. По данному методу выполнена интервальная таблица частот, которая отображает частоту различных результатов в выборке. Небольшие выборки удобно представлять в виде таблицы из двух строк. В первой строке записываются элементы выборки (они называются вариантами), расположенные в порядке возрастания. Во второй строке записываются частоты вариант. Частотой варианты называется число, равное количеству повторений варианты в выборке. Если  $p_i$  – частота варианты  $x_i$ , всего в выборке  $k$  разных вариант, то  $n_1 + n_2 + \dots + n_k = n$ , где  $n$  – объем выборки. Описанная таблица называется таблицей частот, или распределением частот.

### Результаты

Мы не наблюдали осложнения непосредственно в момент имплантации стентов. Технический успех имплантации стента с разрешением дисфагии в ближайшем послеоперационном периоде был достигнут во всех случаях. Средний балл дисфагии уменьшился на 1,9 балла по шкале Савицкого.

Ранние осложнения после имплантации стента наблюдались в 1 случае – у больной после гастрэктомии по поводу рака желудка произошла миграция стента на 5-е сут после имплантации. Стент репозиционирован подтягиванием за проксимальные лигатуры. Однако на следующий день отмечался выраженный болевой синдром, что потребовало удаления стента. В дальнейшем больной проводилось бужирование для купирования нарастающей дисфагии. Необходимо отметить, что в данном случае сдавление эзофагоэнтероанастомоза было достаточно протяженным, составляя 6 см. Больной выполнялось эндоскопическая ультрасонография перед имплантацией стента, при которой выявлено

гипоэхогенное образование между пищеводом, на уровне 32 см от резцов, и аортой с переходом на эзофагоэнтероанастомоз и инвазией в стенку пищевода.

В отдаленном периоде диагностированы следующие осложнения: профузное пищеводное кровотечение (n=1), возникновение полной дисфагии, потребовавшее гастростомы (n=1), формирование трахео-пищеводного свища (n=1), выраженный грануляционный рост в области непокрытой проксимальной воронки стента, вызвавший рецидив дисфагии (n=1).

Профузное пищеводное кровотечение возникло у больной с метастазами рака молочной железы в кости и лимфоузлы средостения с поражением правого главного бронха и сдавлением пищевода извне, протяженностью 4 см. Фатальное кровотечение наступило на 20-е сут после имплантации стента. Были предприняты безуспешные попытки эндоскопического гемостаза и установки зонда Сенгстакена–Блекмора.

В одном наблюдении у больной с рецидивом рака молочной железы на 75-е сут после имплантации стента FerX-Ella Boubella E по поводу злокачественного стеноза пищевода, вызванного сдавлением метастазами в лимфоузлы средостения, при бронхоскопии диагностирован трахео-пищеводный свищ. Учитывая, что стент плотно герметизировал возникшую фистулу, дополнительные меры не требовались. Интересен тот факт, что у всех больных со злокачественными фистулами за счет экстраорганный сдавления (n=4) в анамнезе была химио- и лучевая терапия. Также у двух из них имела инвазия опухоли в дыхательные пути (трахея и главные бронхи). Протяженность опухолевой компрессии, которая вызвала формирование злокачественных свищей, на момент осмотра составляла 3–4 см.

Значимый рост грануляционной ткани, который повлек за собой рецидив дисфагии, наблюдался у больной с лимфомой Ходжкина на 3-й мес после имплантации частично покрытого металлического стента Boston Scientific Ultraflex. Дисфагия III степени была вызвана бурным ростом грануляций в непокрытых краях стента, которые сузили просвет пищевода на 7–8 мм. Первоначально имелся злокачественный трахео-пищеводный свищ на фоне сдавления пищевода лимфоузлами средостения без наличия в просвете выраженного стеноза. Учитывая это, с целью разобщения свища с дыхательными путями и минимизации риска миграции был имплантирован частично покрытый стент с фиксацией лигатурами. В данной ситуации было решено выполнить бужирование с аргоноплазменной деструкцией для высвобождения краев стента, после чего он был фрагментирован и извлечен. Затем выполнена имплантация нового стента с герметизацией трахео-пищеводного свища. В дальнейшем в течение 3 мес выполнялись сеансы

бужирования и аргоноплазменной деструкции для реканализации пищевода, поскольку отмечался продолженный рост как грануляций в краях стента, так и опухолевой ткани. На последней эзофагоскопии отмечен грануляционный и опухолевый стеноз шейного отдела пищевода, его просвет был сужен до 3–4 мм, отмечались множественные изъязвления слизистой. Через непродолжительное время больная умерла от прогрессирования основного заболевания. В данном случае мы вынужденно прибегли первоначально к установке частично покрытого стента с целью разобщения фистулы дыхательных путей. Полностью покрытый стент имел высокий риск миграции, учитывая небольшой стеноз пищевода. Частично покрытые стенты имеют более низкие показатели миграции в связи с дальнейшим ростом грануляционной ткани в краях, что обеспечивает дополнительную фиксацию стента, но не гарантирует от возникновения грануляционных стенозов.

В одном наблюдении была выявлена полная дисфагия на 56-е сут после имплантации стента Boubella-E FerX Ella у больного раком легкого со сдавлением пищевода извне. При эзофагоскопии отмечалась полная обтурация просвета пищевода с разрушением конструкции стента и невозможностью эндоскопической коррекции. Пациенту была выполнена гастростомия лапаротомным доступом.

Продолжительность жизни больных составила от 2 до 165 дней с момента имплантации стентов. Средняя медиана – 30 дней. Средняя продолжительность жизни – 55,9 дня, что коррелирует с данными зарубежной литературы. Все больные, включенные в исследование, в дальнейшем умерли от прогрессирования основного заболевания, за исключением пациента, у которого возникло фатальное пищеводное кровотечение после имплантации стента.

Мы провели анализ продолжительности жизни в зависимости от первичной опухоли (табл. 2) и от локализации опухолевой компрессии по отношению к стенке пищевода, анастомоза или трансплантата (табл. 3). В целом существенных отличий по этим критериям не выявлено, учитывая небольшое количество больных. Из общего количества 53 % больных не пережили месячный рубеж. В сроки от 1 до 3 мес умер 21 % больных, прожили от 3 до 6 мес – 26 % пациентов.

### Обсуждение

Данные литературы и результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у этой категории больных небольшая продолжительность жизни. При этом отмечаются существенные различия в частоте серьезных осложнений. Тем не менее стентирование позволяет снизить степень дисфагии в подавляющем большинстве случаев. В исследовании K. Rhee et al. [6] отмечено, что

не наблюдалось рецидива дисфагии у больных с имплантированными саморасправляющимися металлическими стентами при экстраорганных сдавлениях, тогда как частота рецидива дисфагии при раке пищевода прямо коррелировала с временным интервалом с момента стентирования, составляя 90,5; 78,8 и 64,9 % соответственно в течение 4, 8 и 12 нед после манипуляции. В нашем исследовании рецидив дисфагии наблюдался в 2 случаях. Однако в одном из них он был связан с имплантацией частично покрытого стента, что, как правило, ведет к разрастанию доброкачественных грануляций на непокрытых концах устройства. Таким образом, короткая продолжительность жизни (6–8 нед) у больных со сдавлениями извне не дает возможности провести полноценный анализ частоты отсроченных осложнений стентирования, но снижает риск рецидива дисфагии.

В литературе достаточно часто описываются массивные кровотечения как осложнения имплантации стентов. По нашему мнению, одной из причин профузных кровотечений может быть инвазия опухоли в крупные сосуды средостения. В данном случае стентирование может усугубить ситуацию, так как сила раскрытия устройства оказывает давление на опухолевую ткань, которая, в свою очередь, оказывает компрессию на сосуды, вызывая ишемию и некроз. В нашем исследовании профузное пищеводное кровотечение произошло у больного со сдавлением пищевода извне с большой протяженностью – до 4 см. Для предупреждения подобных осложнений перед имплантацией должны выполняться уточняющие методы обследования (КТ, эндоскопическая ультрасонография), которые позволяют выявить контакт между опухолью и крупными сосудами. Необходимо отметить, что пациент получал перед стентированием химиолучевую терапию. По мнению некоторых авторов, химиолучевая терапия в комбинации со стентированием несет риск возникновения массивных кровотечений [8].

Еще одним частым осложнением стентирования является болевой синдром [9]. Однако в большинстве случаев ретростернальные боли могут быть купированы назначением анальгетических препаратов и с течением времени проходят самостоятельно. В нашем исследовании болевой синдром был вызван вовлечением в опухолевый процесс нервных стволов пищевода, обусловленным крупным образованием (6 см).

Стентирование при сочетанном сдавлении пищевода и дыхательных путей, а также предшествующая химиолучевая терапия несут более высокие риски возникновения пищеводно-респираторных свищей [9, 10]. Исходя из этого, такие больные нуждаются в наблюдении после стентирования для своевременной диагностики этого осложнения. Кроме того, в таких ситуациях может возникнуть острая дыхательная недостаточность вследствие

**Характеристика больных**  
**Characteristics of the patients**

Диагноз/ Diagnosis	Возраст на момент стентирования, лет/ Age at the time of stenting years	Пол/ Sex	Количество прожитых дней/ Number of days survived	Интервалы жизни, мес/ Life intervals, month	Область экстраорганного сдавления/ Extraorganic compression area	Гистология/ Histology	Предшествующая терапия/ Previous therapy
Рецидив рака пищевода/ Recurrent esophageal cancer	53	Ж/F	37	1–3	Желудочный трансплантат/ Gastric transplant	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ЛТ/РТ
Рецидив рака легкого/ Recurrent lung cancer	71	М/M	14	1	НГО пищевода/ Lower thoracic esophagus	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ЛТ/РТ
Рецидив рака легкого/ Recurrent lung cancer	59	М/M	17	1	Верхне- и среднегрудной отделы пищевода/ Upper- and mid-thoracic esophagus	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ХТ/СТ
Рецидив РМЖ/ Recurrent breast cancer	61	Ж/F	81	1–3	Верхне- и среднегрудной отделы пищевода/ Upper- and mid-thoracic esophagus	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	ХТ + ЛТ/ СТ + РТ
Рецидив рака легкого/ Recurrent lung cancer	50	М/M	25	1	НГО пищевода/ Lower thoracic esophagus	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ЛТ/РТ
Рецидив рака желудка/ Recurrent gastric cancer	75	Ж/F	122	3–6	Эзофагоэнтероанастомоз/ Esophagoenteroanastomosis	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	
Рак легкого/ Lung cancer	81	М/M	101	3–6	НГО пищевода/ Lower thoracic esophagus	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	
Рецидив ЗГГ/ Recurrent LPC	44	Ж/F	28	1	Желудочный трансплантат/ Gastric transplant	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ЛТ/РТ
Меланома/ Melanoma	66	М/M	29	1	НГО пищевода/ Lower thoracic esophagus	Меланома/ Melanoma	
Рецидив РМЖ/ Recurrent breast cancer	36	Ж/F	81	1–3	НГО пищевода/ Lower thoracic esophagus	Железистый рак/ Glandular carcinoma	ХТ + ЛТ/ СТ + РТ
Рецидив рака желудка/ Recurrent gastric cancer	66	Ж/F	14	1	Эзофагоэнтероанастомоз/ Esophagoenteroanastomosis	Перстневидноклеточный рак/ Signet ring cell carcinoma	
Рецидив рака желудка/ Recurrent gastric cancer	63	М/M	2	1	Эзофагоэнтероанастомоз/ Esophagoenteroanastomosis	Перстневидноклеточный рак/ Signet ring cell carcinoma	
Рецидив рака желудка/ Recurrent gastric cancer	61	Ж/F	26	1	Эзофагоэнтероанастомоз/ Esophagoenteroanastomosis	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	ХТ/СТ
Рак легкого/ Lung cancer	44	М/M	54	1–3	НГО пищевода/ Lower thoracic esophagus	Мелкоклеточный нейроэндокринный РЛ/ Small cell neuroendocrine LC	ХТ/СТ
Рецидив рака желудка/ Recurrent gastric cancer	57	Ж/F	120	3–6	Эзофагоэнтероанастомоз/ Esophagoenteroanastomosis	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	

Окончание табл. 1/End of Table 1

Рецидив РГГ/ Recurrent LPC	57	М/М	165	3–6	Желудочный трансплантат/ Gastric transplant	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ХТ + ЛТ/ СТ + РТ
Лимфома/ Lymphoma	43	М/М	7	1	Верхне- и средне- грудной отделы пищевода/ Upper- and mid-tho- racic esophagus	Т-клеточная неспеци- фицированная лимфома/ T-cell unspecified lymphoma	ХТ/СТ
Лимфома/ Lymphoma	44	Ж/Ф	110	3–6	Верхне- и средне- грудной отделы пищевода/ Upper- and mid-tho- racic esophagus	Лимфома Ходжкина/ Hodgkin's lymphoma	ХТ/СТ
Рецидив рака легко- го/ Recurrent lung cancer	73	М/М	30	1	Верхне- и средне- грудной отделы пищевода/ Upper-thoracic and mid-thoracic esopha- gus	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	ЛТ/РТ

Примечание: ЛТ – лучевая терапия, ХТ – химиотерапия, НГО – нижнегрудной отдел, РМЖ – рак молочной железы, РГГ – рак гортаноглотки.

Note: RT – radiation therapy, CT – chemotherapy, LPC – laryngopharyngeal cancer.

Таблица 2/Table 2

### Распределение больных по продолжительности жизни в зависимости от первичного злокачественного заболевания

#### Distribution of patients by survival time with respect to the primary cancer

Диагноз/ Diagnosis/	Продолжительность жизни/Survival time			
	До 1 мес/ Within 1 year	1–3 мес/ 1–3 months	3–6 мес/ 3–6 months	Всего/ Total
Злокачественная лимфома/Malignant lymphoma	1	-	1	2 (11 %)
Рецидив меланомы/Recurrent melanoma	1	-	-	1 (5 %)
Рецидивы рака гортаноглотки/ Recurrent laryngopharyngeal cancer	1	-	1	2 (11 %)
Рецидивы рака желудка/Recurrent gastric cancer	3	-	2	5 (26 %)
Рак легкого, включая рецидивы/ Lung cancer, including recurrent lung cancer	4	1	1	6 (32 %)
Рецидивы рака молочной железы/ Recurrent breast cancer	-	2	-	2 (11 %)
Рецидив рака пищевода/Recurrent esophageal cancer	-	1	-	1 (5 %)
Итого/Total	10 (53 %)	4 (21 %)	5 (26 %)	19 (100 %)

Таблица 3/Table 3

### Распределение больных по продолжительности жизни в зависимости от локализации опухолевого сдавления

#### Distribution of patients by survival time with respect to the localization of tumor compression

Локализация/ Localization/	Продолжительность жизни/Survival time			
	До 1 мес/ Within 1 year	1–3 мес/ 1–3 months	3–6 мес/ 3–6 months	Всего/ Total
Эзофаго-энтероанастомоз/Esophago-enteroanastomosis	3	-	2	5 (26 %)
Нижне-грудной отдел пищевода/Lower thoracic esophagus	3	2	1	6 (32 %)
Верхне- и среднегрудной отделы пищевода/ Upper-thoracic and mid-thoracic esophagus	3	1	1	5 (26 %)
Желудочный трансплантат/Gastric graft	1	1	1	3 (16 %)
Итого/ Total	10 (53 %)	4 (21 %)	5 (26 %)	19 (100 %)

компрессии дыхательных путей опухолевой тканью, связанной с дополнительным давлением пищевода стента со стороны пищевода.

Недостатком как настоящего, так и других исследований является небольшая выборка больных в связи с редкостью в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят внедрить критерии выборки с учетом низкой вероятности серьезных осложнений для имплантации пищеводных стентов при экстраорганных сдавлениях пищевода и пищеводных анастомозов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Keller R., Flieger D., Fischbach W., Christl S.U. Self-expanding metal stents for malignant esophagogastric obstruction: experience with a new design covered nitinol stent. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Sep; 16(3): 239–43.
2. Sobel J.M., Lai R., Mallery S., Levy M.J., Wiersema M.J., Greenwald B.D., Gunaratnam N.T. The utility of EUS-guided FNA in the diagnosis of metastatic breast cancer to the esophagus and the mediastinum. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar; 61(3): 416–20. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02759-2.
3. Gupta N.K., Boylan C.E., Razzaq R., England R.E., Mirra L., Martin D.F. Self-expanding oesophageal metal stents for the palliation of dysphagia due to extrinsic compression. *Eur Radiol.* 1999; 9(9): 1893–7. doi: 10.1007/s003300050943.
4. Bethge N., Sommer A., Vakil N. Palliation of malignant esophageal obstruction due to intrinsic and extrinsic lesions with expandable metal stents. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(10): 1829–32. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00528.x.
5. van Heel N.C., Haringsma J., Spaander M.C., Bruno M.J., Kuipers E.J. Esophageal stents for the relief of malignant dysphagia due to extrinsic compression. *Endoscopy.* 2010; 42(7): 536–40. doi: 10.1055/s-0029-1244123.
6. Rhee K., Kim J.H., Jung D.H., Han J.W., Lee Y.C., Lee S.K., Shin S.K., Park J.C., Chung H.S., Park J.J., Youn Y.H., Park H. Self-expandable metal stents for malignant esophageal obstruction: a comparative study between

## Заклучение

Стентирование пищевода при злокачественной компрессии пищевода извне позволяет эффективно купировать дисфагию. Небольшая продолжительность жизни у этих больных позволяет минимизировать риск рецидива дисфагии. Однако у данной категории пациентов нередко наблюдаются серьезные осложнения. Для их предупреждения необходим индивидуальный подход к каждому больному с учетом предполагаемой продолжительности жизни, химиолучевого лечения, локализации и распространенности опухолевого поражения и выбора модели стента. После имплантации стентов необходимо осуществлять динамическое наблюдение для своевременного выявления осложнений и эндоскопической коррекции.

extrinsic and intrinsic compression. *Dis Esophagus.* 2016; 29(3): 224–8. doi: 10.1111/dote.12325.

7. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Пермяков В.Б., Галлингер Ю.И. Эндоскопическое стентирование пищевода и пищеводных анастомозов саморасправляющимися эндопротезами при сдавлении извне. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2011; 4: 22–29. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Permyakov V.B., Gallinger Yu.I. Endoscopic stenting by self-expanding endoprotheses due to extrinsic compression of esophagus and esophageal anastomoses. *Bulletin of Surgical Gastroenterology.* 2011; 4: 22–29. (in Russian)].

8. Park J.Y., Shin J.H., Song H.Y., Yi S.Y., Kim J.H. Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. *Am J Roentgenol.* 2012; 198(2): 453–9. doi: 10.2214/AJR.10.5780.

9. Hamai Y., Hihara J., Emi M., Aoki Y., Miyata Y., Okada M. Airway stenting for malignant respiratory complications in esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2012 May; 32(5): 1785–90.

10. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Жеравин А.А., Кудрявцев А.С. Паллиативная помощь при дисфагии: ошибки и осложнения. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16 (1): 76–81. [Droblyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Zheravin A.A., Kudryavtsev A.S. Palliative treatment of dysphagia: wrongs and complications. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16 (1): 76–81. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-76-81.

Поступила/Received 04.12.2020  
Принята в печать/Accepted 28.01.2021

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иванов Алексей Игоревич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий отделением эндоскопии, РКОД МЗ РТ; доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ИФМиБ КФУ (г. Казань, Россия). E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-2554-2223.

**Попов Владимир Альбертович**, врач-эндоскопист отделения эндоскопии, РКБ МЗ РТ; научный сотрудник научно-исследовательского отдела, РКБ МЗ РТ (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0003-0998-4547.

**Бурмистров Михаил Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заместитель главного врача РКБ МЗ РТ по медицинской работе, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования ИФМиБ КФУ (г. Казань, Россия). AuthorID (РИНЦ): 282607. Researcher ID (WOS): Z-1667-2018. Author ID (Scopus): 8295829500. ORCID: 0000-0002-5334-6481.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Иванов Алексей Игоревич**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Попов Владимир Альбертович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, обработка данных, составление черновика рукописи.

**Бурмистров Михаил Владимирович**: разработка концепции научной работы, 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**

**Aleksey I. Ivanov**, MD, PhD, Assistant Lecturer, Department of Endoscopy, General and Endoscopic Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Ministry of Healthcare; Endoscopist, Republican Cancer Center of the Republic of Tatarstan Ministry of Health; Associate Professor, Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University (Kazan, Russia). E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-2554-2223.

**Vladimir A. Popov**, MD, Endoscopist, Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health (Kazan, Russia).

**Mihail V. Burmistrov**, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Paliative Medicine, Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Ministry of Healthcare; Deputy Physician, Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health; Head of the Department of Surgical Diseases, Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University (Kazan, Russia).

**AUTHOR CONTRIBUTION**

**Aleksey I. Ivanov**: study conception and design, research supervision, discussion of the results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Vladimir A. Popov**: study conception and design, research supervision, discussion of the results, data collection and interpretation, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Mihail V. Burmistrov**: study conception and design, research supervision, discussion of the results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-102-109  
УДК: 616-006-092:614.7

Для цитирования: Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А. Роль загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 102–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-102-109

For citation: Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A. The role of particulate matter air pollution in cancer pathogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 102–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-102-109

### РОЛЬ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Ф. Колпакова<sup>1</sup>, Р.Н. Шарипов<sup>2,3</sup>, О.А. Волкова<sup>4</sup>, Ф.А. Колпаков<sup>1,2</sup>

ФГБУН «Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук»,  
г. Новосибирск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Академика Ржанова, 6. E-mail: kolpakova44@mail.ru<sup>1</sup>

ООО «БИОСОФТ.РУ», г. Новосибирск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 630058, г. Новосибирск, ул. Русская, 41/1<sup>2</sup>

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,  
г. Новосибирск, Россия<sup>3</sup>

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2<sup>3</sup>

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики»

Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия<sup>4</sup>

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10<sup>4</sup>

#### Аннотация

В обзоре освещены современные представления о роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (particulate matter, PM) в патогенезе онкологических заболеваний. Для этой цели были использованы материалы статей, индексируемых в базах PubMed и РИНЦ. Рассмотрены результаты долговременного влияния PM в зависимости от их размера, происхождения, химического состава, концентрации в воздухе на возникновение и прогрессирование онкологических заболеваний. PM с аэродинамическим диаметром  $\leq 2,5$  мкм признаны самыми опасными. Эпидемиологическими исследованиями установлено дозозависимое действие PM на клетки. Повреждение генома клеток и эпигенетические изменения при действии PM являются важным звеном патогенеза онкологических заболеваний. Систематизированные научные данные, особенно в виде формализованных описаний, способствуют пониманию патогенеза онкологических заболеваний и могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных онкологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** загрязнение воздуха, взвешенные частицы, патогенез онкологических заболеваний.

## THE ROLE OF PARTICULATE MATTER AIR POLLUTION IN CANCER PATHOGENESIS

A.F. Kolpakova<sup>1</sup>, R.N. Sharipov<sup>2,3</sup>, O.A. Volkova<sup>4</sup>, F.A. Kolpakov<sup>1,2</sup>

Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia<sup>1</sup>

6, Akademik Rzhzanov Street, 630090, Novosibirsk, Russia<sup>1</sup>

Limited liability company BIOSOFT.RU, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup>

41/1, Russkaya Street, Novosibirsk, 630058, Russia<sup>2</sup>

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia<sup>3</sup>

2, Pirogova Street, 630090, Novosibirsk, Russia<sup>3</sup>

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia<sup>4</sup>

10, Lavrentyeva Prospect, 630090, Novosibirsk, Russia<sup>4</sup>

### Abstract

The review highlights contemporary concepts about the role of atmospheric air pollution by particulate matter (PM) in cancer pathogenesis. We used publications from the PubMed and RISC databases. The impact of PMs on the development and progression of cancer was examined with respect to their size, origin, chemical composition and concentration in air. PMs with an aerodynamic diameter of  $\leq 2.5$  microns are recognized as the most dangerous. Epidemiological studies revealed a dose-dependent effect of PM on cells. DNA damage and PM-induced epigenetic changes are important components of cancer pathogenesis. Systematized scientific data, especially in the form of formalized descriptions, provide additional insights about concept of cancer pathogenesis and can be used in practical medicine for risk evaluation, early diagnostics, prognosis and increase of the treatment effectiveness.

**Key words:** air pollution, particulate matter, pathogenesis of oncologic diseases.

### Введение

Рост смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой последних десятилетий во всем мире, в том числе и в России. Смертность от ЗНО занимает второе место после болезней сердца и сосудов в структуре летальности населения России [1]. В 2016 г. ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации являлись: кожа (12,5 %, с меланомой – 14,2 %), молочная железа (11,5 %), трахея, бронхи, легкое (10,1 %), ободочная кишка (6,7 %), предстательная железа (6,4 %), желудок (6,2%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (4,9 %), лимфатическая и кроветворная ткань (4,8 %), тело матки (4,2 %), почка (4,0 %), поджелудочная железа (3,1 %), шейка матки (2,9 %), мочевого пузыря (2,8 %) и яичник (2,3 %) [2].

Загрязненный воздух по-прежнему остается значительной угрозой для здоровья людей во всем мире, несмотря на внедрение более совершенных технологий в промышленности, энергетике и транспорте. Более 80 % населения, живущего в урбанизированных регионах мира, подвергается воздействию атмосферного воздуха, уровень загрязнения которого превышает лимиты ВОЗ [3]. Установлено, что около 30 % всех ЗНО у жителей промышленных районов России связано с загрязнением атмосферы. Прямые корреляционные связи

заболеваемости с загрязнением атмосферного воздуха выявлены у пациентов с ЗНО носоглотки ( $r=0,658$ ;  $p>0,05$ ), желудка ( $r=0,735$ ;  $p>0,05$ ), ободочной кишки ( $r=0,543$ ;  $p>0,05$ ), трахеи, бронхов, легкого ( $r=0,407$ ;  $p>0,05$ ) и мочевого пузыря ( $r=0,231$ ;  $p>0,05$ ) [4].

Среди приоритетных веществ, формирующих сверхнормативное загрязнение атмосферного воздуха городских и сельских территорий РФ, первое место занимают взвешенные частицы (particulate matter, PM), т.е. все твердые и жидкие вещества малого размера, содержащиеся в воздухе в виде аэрозоля [4]. А.А. Коэн и др. проанализировали статистические данные смертности, связанной с воздействием PM, на глобальном и региональном уровнях, а также результаты спутниковых наблюдений с 1990 по 2015 г. Выявлен существенный рост заболеваемости и смертности, связанных с загрязнением воздуха, за последние 25 лет [5]. Ежегодно в мире регистрируется более 3 млн преждевременных смертей, обусловленных загрязнением воздуха, с тенденцией роста этого показателя [6].

### Влияние размера и состава PM на человека

Особенно опасны для здоровья человека мелкодисперсные частицы с аэродинамическим диаметром  $\leq 2,5$  мкм (PM<sub>2,5</sub>), которые могут достигать бронхиол и альвеол, и ультрамелкодисперсные частицы с размером частиц 0,1–0,001 мкм (PM<sub>0,1</sub>), которые включают в себя наночастицы (<100 нм).

Обладая малой массой, PM<sub>0,1</sub> имеют относительно большую площадь поверхности, депонируются в альвеолах, могут ускользать от мукоцилиарного клиренса и макрофагов, в отличие от крупных PM, проникают в кровоток и затем могут попасть в любую ткань организма [7, 8].

Химический состав PM зависит от многочисленных факторов: географических, метеорологических, особенностей источников их происхождения, взаимодействия в атмосфере. Обычно PM включают в себя неорганические компоненты, элементарный и органический углерод, биологические компоненты (бактерии, споры и пыльцу растений). Установлено, что PM<sub>2,5</sub> и PM<sub>0,1</sub> дорожно-транспортного происхождения содержат больше тяжелых металлов, чем промышленная пыль [9, 10]. Наиболее высоким потенциальным канцерогенным риском обладают PM, содержащие металлы, в том числе Cr, Cd, Co [11]. Кроме того, в воздухе происходит формирование вторичных частиц в результате химических реакций с газообразными загрязняющими веществами, которые, в свою очередь, являются продуктом происходящей в атмосфере трансформации окислов азота и серы либо выбрасываются автотранспортом и промышленностью. Вторичные частицы в основном содержатся в мелкодисперсных PM [12, 13].

Международное агентство по изучению рака классифицирует PM в атмосферном воздухе как канцерогены первой группы [3]. В литературе существуют многочисленные и, в ряде случаев, противоречивые данные о связи загрязнения атмосферного воздуха PM с распространенностью и риском смертности от ЗНО. Так, С.М. Wong et al. описали результаты проспективного исследования, включавшего 66 820 жителей Китая в возрасте 65 лет и старше (1998–2001 гг.), которых наблюдали (до их смерти) до 2011 г. Использование регрессионной модели Кокса показало, что повышение концентрации PM<sub>2,5</sub> на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> было ассоциировано с увеличением относительного риска (ОР) смерти для всех видов ЗНО [ОР 1,22 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,11–1,34)] и для случаев рака верхних отделов пищеварительного тракта [ОР 1,42 (95 % ДИ: 1,06–1,89); рака молочных желез (РМЖ) – [ОР 1,80 (95 % ДИ: 1,26–2,55)] у женщин; рака легких (РЛ) у мужчин – [ОР 1,36 (95 % ДИ: 1,05–1,77)] [14]. Аналогичные результаты были получены в Корее и в Китае в отношении ассоциации PM<sub>2,5</sub> и риска смертности от рака поджелудочной железы [15, 16]. В исследовании Adventist Health and Smog Study-2 (AHSMOG-2) были включены данные о 80 285 некурящих жителей США и Канады, а также использовались государственные регистры рака за 7,5 лет. При этом рак легкого, подтвержденный гистологически, был выявлен у 250 человек [17]. Установлено, что при каждом увеличении концентрации PM<sub>2,5</sub> в атмосферном воздухе повышался коэффициент ОР РЛ 1,54 (95 % ДИ: 1,17–2,04) [17]. Многоцентровое

когортное исследование European Study of Cohorts for Air Pollution Effects project (ESCAPE) показало достоверную связь между долгосрочным воздействием PM<sub>2,5</sub> и раком желудка [18]. Т. VoPham et al. подтвердили, что воздействие PM<sub>2,5</sub> может быть фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в США [19].

С другой стороны, М. Pedersen et al. при анализе 15 когортных исследований, выполненных в период с 1985 по 2005 г. с участием 303 431 человека, используя стандартизованные регрессионные модели из европейского проекта ESCAPE, не выявили достоверной ассоциации между уровнем PM<sub>2,5</sub> и риском возникновения рака мочевого пузыря [20]. Аналогичные данные получены в исследовании Nurses' Health Study II Prospective Cohort, анализирующем связь между длительным воздействием PM и риском заболевания раком молочной железы у медсестер [21]. Однако до сих пор остается неясной роль загрязнения воздуха PM с аэродинамическим диаметром  $\leq 2,5$  мкм в патогенезе ЗНО, в частности на молекулярно-генетическом уровне.

### Механизмы действия PM

Доказано, что оксидативный стресс при действии PM является центральной ступенью провоспалительной реакции и канцерогенеза, а активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) могут быть триггерами освобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»), AP-1 (белок-активатор 1), Nrf2 (ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2) и AhR (рецептор ароматических углеводородов) [22–25].

Анализ многочисленных исследований привел к заключению, что митохондриальная супероксиддисмутаза-2 (mSOD2) играет важную роль в предохранении клетки от оксидативного стресса. Однако при нарушении окислительно-восстановительного баланса, связанного с накоплением перекиси водорода, mSOD2 и глутатион пероксидаза-1 могут оказывать двоякое действие, предупреждая или увеличивая риск канцерогенеза [26].

В исследовании С. Tan et al. приняли участие 183 полицейских дорожно-патрульной службы, подвергавшихся воздействию высоких концентраций PM<sub>2,5</sub>, содержащих металлы (Fe, Ca, Cu, Zn, Cd, и Pb), и 88 офисных работников. С использованием многофакторного линейного регрессионного анализа была выявлена значимая положительная ассоциация между увеличением уровня биомаркеров оксидативного стресса, повреждений ДНК, хромосомных aberrаций и высокой концентрацией PM<sub>2,5</sub>, а также длительностью воздействия. Авторы пришли к заключению, что долгосрочное воздействие высоких концентраций PM<sub>2,5</sub> индуцирует кумулятивные повреждения ДНК, которые способствуют канцерогенезу и могут быть ранними биомаркерами развития рака [27].

В обзоре литературы Н. Sas-Nowosielska et al. отмечено, что наиболее выраженное вредное влияние тяжелых металлов, входящих в состав PM<sub>2,5</sub>, связано с их взаимодействием с компонентами ядра клетки: нуклеиновыми кислотами, белками и липидами. Некоторые ионы металлов, будучи микроэлементами, например Zn<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup>, в физиологических концентрациях проникают через мембрану клеток по специализированным ионным каналам. Аналогичным образом действует большинство известных цитотоксичных металлов, которые входят в клетки, подражая ионам эссенциальных металлов, и вызывают генерацию АФК [28].

Рост уровня АФК приводит к нарушениям жизненно важных внутриклеточных процессов, таких как транскрипция, репликация и репарация ДНК, что, в свою очередь, влечет необратимые изменения в реализации программы клетки и канцерогенез [29–31].

Используя национальный раковый регистр, W.C. Pan et al. проанализировали 464 случая ГЦК у жителей Тайваня. При этом выявлена положительная ассоциация между воздействием PM<sub>2,5</sub>, уровнем аланинотрансферазы (АЛТ) и частотой ГЦК. Установлено, что долговременное воздействие PM<sub>2,5</sub> увеличивает риск возникновения рака печени, а хроническое воспаление печени играет ведущую роль в патогенезе ГЦК, что подтверждается высоким уровнем АЛТ [32]. В эксперименте Q. Zhang et al. обнаружили, что воздействие PM способствовало миграции и инвазии клеток ГЦК, увеличению концентрации матриксной металлопротеиназы-13 (ММП-13). Кроме того, PM<sub>2,5</sub> индуцировали образование АФК в клетках ГЦК. Дальнейшее исследование показало, что фосфорилирование серин/треониновой протеинкиназы АКТ1 увеличивалось в ответ на воздействие PM<sub>2,5</sub> в клетках ГЦК, а антагонист АКТ1 LY294002 уменьшал индуцированную PM<sub>2,5</sub> миграцию и инвазию клеток ГЦК, а также экспрессию ММП-13. На клетках гепатоцитов линии HL7702 было показано, что высокие концентрации PM<sub>2,5</sub> уменьшают пролиферацию клеток и способствуют апоптозу. Было также установлено, что активация АКТ1 с помощью PM<sub>2,5</sub> приводит к значительному повышению экспрессии ММП-13 и стимулирует миграцию и инвазию клеток ГЦК. Это исследование показывает, что воздействие PM<sub>2,5</sub> способствует развитию ГЦК и объясняет потенциальный молекулярный механизм этого эффекта [33].

Н. Deng et al. проанализировали историю болезни 20 221 пациента с ГЦК из регистра рака штата Калифорния (США) с использованием модели пропорционального риска (регрессии Кокса) и пришли к заключению, что воздействие высоких концентраций PM<sub>2,5</sub> может сократить выживаемость пациентов с ГЦК [34]. В результате анализа данных литературы R. Li et al. предложили ранжировать влияние PM<sub>2,5</sub> на развитие ЗНО, в

том числе РЛ, по нескольким группам: 1) активация онкогенов, опосредованная микроРНК; 2) мутации в генах; 3) инактивация супрессоров опухолей посредством ДНК-метилирования; 4) нарушение микроокружения клеток легких; 5) усиление процессов аутофагии и апоптоза [24].

С. Liu et al. изучили экспрессию микроРНК и информационной РНК (иРНК), а также их взаимодействие в клетках бронхиального эпителия после воздействия PM<sub>2,5</sub>. Гены *slc30a1*, *serpinb2* и *akr1c1*, обладающие повышенной экспрессией, были идентифицированы как мишени для микроРНК *miR-182* и *miR-185*. Кроме того, повышенная экспрессия этих генов была обнаружена и у пациентов, страдающих РЛ. Таким образом, воздействие PM<sub>2,5</sub>, вероятно, приводит к изменению экспрессии *miR-182* и *miR-185* и, соответственно, их генов-мишеней, что может способствовать канцерогенезу легких [22].

Мутациям в генах, обусловленным воздействием PM<sub>2,5</sub>, посвящено много исследований, из которых следует, что они могут взаимодействовать с ДНК, вызывая образование ДНК-аддуктов, и, как следствие, нарушать работу генов и усиливать мутагенез [35–38]. Инактивация генов онкосупрессоров путем ДНК-метилирования достаточно часто встречается в раковых опухолях. В частности, ген белка p53, хорошо известного «стража генома», был обнаружен инактивированным в опытах на клетках немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) [29]. W. Zhou et al. исследовали изменение метилирования генома и промотора гена p53 как результат воздействия низких концентраций PM<sub>2,5</sub> на клетки бронхиального эпителия человека (BEAS-2B). Показано снижение уровня геномного метилирования, сопряженное со снижением экспрессии гена ДНК-метилтрансферазы DNMT1. При этом был отмечен высокий уровень метилирования промотора гена p53 на фоне повышенной экспрессии другой ДНК-метилтрансферазы DNMT3B как результат работы связки АФК-киназа Akt-DNMT3B. По мнению авторов, активность данного внутриклеточного сигнального пути не только объясняет возможное развитие ЗНО под воздействием PM<sub>2,5</sub> из воздуха, но и может стать путеводной нитью для предотвращения их негативного влияния [30].

Установлено, что клеточное микроокружение влияет на поведение опухоли [39, 40]. В. Yang et al. исследовали влияние PM<sub>2,5</sub> на линии клеток аденокарциномы легких A549 (альвеолярный базальный эпителий) и НМРЛ H1299 (клетки легочного эпителия, выделенные из метастазов в лимфатическом узле). Транскриптомный анализ посредством секвенирования иРНК клеток показал, что PM<sub>2,5</sub> вызывают увеличение инвазивного и пролиферативного потенциала этих клеток. В результате моделирования и реконструкции сети белок-белковых взаимодействий авторы выделили два гена с наиболее повышенной экспрессией – ин-



бронектин) [43]. Кроме того, стромальные клетки РЛ секретируют такие молекулы, как трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1), который вызывает эпителиально-мезенхимальный переход в опухолевых клетках, облегчая их инвазию, стволовость и метастазирование. Следовательно, TGF- $\beta$ 1 является одним из наиболее важных тканевых факторов, секретируемых при развитии эпителиальных опухолей [44]. В.Е. Шевченко и соавт. методом протеомной масс-спектрометрии высокого разрешения изучили молекулярные механизмы действия TGF- $\beta$ 1 на клетки A549. Повышенная экспрессия TGF- $\beta$ 1 в ЗНО способствовала ангиогенезу, супрессии иммунной системы, а также выживанию раковых клеток, увеличивая их рост, миграцию и инвазию [45]. Помимо перечисленных выше эффектов, PM<sub>2,5</sub>, проникая в клетки опухоли, способны вызывать значимый рост уровня АФК и аутофагию. Впоследствии эти процессы стимулируют миграцию раковых клеток, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход [46, 47].

Таким образом, на основе литературных данных можно заключить, что канцерогенез является результатом взаимодействия генетических, эпигенетических и факторов окружающей среды. Основными моментами патогенеза онкологических заболеваний являются повреждение генома эпителиальной клетки, изменения в метилировании ДНК, экспрессии микроРНК, моделировании хроматина и посттранскрипционных регуляторов,

обусловленные воздействием РМ. В результате анализа литературных данных с использованием BioUML (Biological Universal Modeling Language; <http://www.biouml.org>) – отечественной компьютерной платформы для поддержки исследований в области биоинформатики и системной биологии – создано формализованное описание влияния PM<sub>2,5</sub> на патогенез онкологических заболеваний (рис. 1). Создание формализованного описания биологических процессов и систем является начальным этапом в разработке их компьютерных моделей с целью проведения дальнейших исследований *in silico* и предсказания возможных эффектов.

### Заключение

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования показали, что загрязнение воздуха РМ, особенно содержащими металлы, является фактором риска развития и прогрессирования онкологических заболеваний. Повреждение генома клеток и эпигенетические изменения при действии РМ являются важным звеном патогенеза онкологических заболеваний. Результаты генетических и эпигенетических исследований, формализованное описание механизма действия РМ могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза онкологических заболеваний, а также повышения эффективности лечения больных.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стлиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 64(5): 578–591. [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. Problems in Oncology. 2018; 64(5): 578–591. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018; 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
3. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 2016. 2019.
4. Мешков Н.А. Приоритетные факторы риска окружающей среды в развитии онкопатологии. Научный альманах. 2016; 5–3(19): 309–318. [Meshkov N.A. Priority environmental risk factors in the development of oncopathology. Science Almanac. 2016; 5–3(19): 309–318. (in Russian)].
5. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K., Balakrishnan K., Brunekreef B., Dandona L., Dandona R., Feigin V., Freedman G., Hubbell B., Jobling A., Kan H., Knibbs L., Liu Y., Martin R., Morawska L., Pope C.A. 3rd, Shin H., Straif K., Shaddick G., Thomas M., van Dingenen R., van Donkelaar A., Vos T., Murray C.J.L., Forouzanfar M.H. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. Lancet. 2017 May; 389(10082): 1907–18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
6. Lelieveld J., Evans J.S., Fnais M., Giannadaki D., Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. Nature. 2015 Sep 17; 525(7569): 367–71. doi: 10.1038/nature15371.
7. Jantzen K., Moller P., Karottki D.G., Olsen Y., Beko G., Clausen G., Hersoug L.G., Loft S. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. Toxicology. 2016; 359–360: 11–18. doi: 10.1016/j.tox.2016.06.007.
8. Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D., Ariya P., Baglole C.J. Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic

Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter. Int J Mol Sci. 2017 Jan 24; 18(2): 243. doi: 10.3390/ijms18020243.

9. Рахманин Ю.А., Леванчук А.В. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха в районах с различной степенью развития дорожно-автомобильного комплекса. Гигиена и санитария. 2016; 95(12): 1117–1121. [Rakhmanin Yu.A., Levanchuk A.V. Hygienic assessment of atmospheric air in areas with varying degrees of development of the road and automobile complex. Gigiena i sanitariya. 2016; 95(12): 1117–1121. (in Russian)].

10. Jia Y.Y., Wang Q., Liu T. Toxicity Research of PM<sub>2.5</sub> Compositions In Vitro. Int J Environ Res Public Health. 2017 Feb 26; 14(3): 232. doi: 10.3390/ijerph14030232.

11. Li K., Liang T., Wang L. Risk assessment of atmospheric heavy metals exposure in Baotou, a typical industrial city in northern China. Environ Geochem Health. 2016 Jun; 38(3): 843–53. doi: 10.1007/s10653-015-9765-1.

12. Трескова Ю.В. Проблемы нормирования мелкодисперсных частиц в России и за рубежом. Молодой ученый. 2017; 23: 17–19. [Treskova Yu.V. Problems of rationing fine particles in Russia and abroad. Young Scientist. 2017; 23: 17–19. (in Russian)].

13. Yun Y., Gao R., Yue H., Guo L., Li G., Sang N. Sulfate Aerosols Promote Lung Cancer Metastasis by Epigenetically Regulating the Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT). Environ Sci Technol. 2017 Oct 3; 51(19): 11401–11. doi: 10.1021/acs.est.7b02857.

14. Wong C.M., Tsang H., Lai H.K., Thomas G.N., Lam K.B., Chan K.P., Zheng Q., Ayres J.G., Lee S.Y., Lam T.H., Thach T.Q. Cancer Mortality Risks from Long-term Exposure to Ambient Fine Particle. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 May; 25(5): 839–45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0626.

15. Lamichhane D.K., Kim H.C., Choi C.M., Shin M.H., Shim Y.M., Leem J.H., Ryu J.S., Nam H.S., Park S.M. Lung Cancer Risk and Residential Exposure to Air Pollution: A Korean Population-Based Case-Control Study. Yonsei Med. J. 2017; 58(6): 1111–1118. doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1111.

16. Wang Y., Li M., Wan X., Sun Y., Cheng K., Zhao X., Zheng Y., Yang G., Wang L. Spatiotemporal analysis of PM<sub>2.5</sub> and pancreatic cancer mortality in China. Environ Res. 2018 Jul; 164: 132–139. doi: 10.1016/j.envres.2018.02.026.

17. Gharibvand L., Shavlik D., Ghamsary M., Beeson W.L., Soret S., Knutsen R., Knutsen S.F. The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study. *Environ Health Perspect.* 2017 Mar; 125(3): 378–384. doi: 10.1289/EHP124.
18. Nagel G., Stafoggia M., Pedersen M., Andersen Z.J., Galassi C., Munkenast J., Jaensch A., Sommar J., Forsberg B., Olsson D., Ofedal B., Krog N.H., Aamodt G., Pyko A., Pershagen G., Korek M., De Faire U., Pedersen N.L., Östenson C.G., Fratiglioni L., Sørensen M., Tjønneland A., Peeters P.H., Bueno-de-Mesquita B., Vermeulen R., Eeftens M., Plusquin M., Key T.J., Concin H., Lang A., Wang M., Tsai M.Y., Grioni S., Marcon A., Krogh V., Ricceri F., Sacerdote C., Ranzi A., Cesaroni G., Forastiere F., Tamayo-Uria I., Amiano P., Dorronsoro M., de Hoogh K., Beelen R., Vineis P., Brunekreef B., Hoek G., Raaschou-Nielsen O., Weinmayr G. Air pollution and incidence of cancers of the stomach and the upper aerodigestive tract in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Int J Cancer.* 2018; 143(7): 1632–43. doi: 10.1002/ijc.31564.
19. VoPham T., Weaver M.D., Vetter C., Hart J.E., Tamimi R.M., Laden F., Bertrand K.A. Circadian Misalignment and Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Jul; 27(7): 719–727. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1052.
20. Pedersen M., Stafoggia M., Weinmayr G., Andersen Z.J., Galassi C., Sommar J., Forsberg B., Olsson D., Ofedal B., Krog N.H., Aamodt G., Pyko A., Pershagen G., Korek M., De Faire U., Pedersen N.L., Östenson C.G., Fratiglioni L., Sørensen M., Eriksen K.T., Tjønneland A., Peeters P.H., Bueno-de-Mesquita B., Vermeulen R., Eeftens M., Plusquin M., Key T.J., Jaensch A., Nagel G., Concin H., Wang M., Tsai M.Y., Grioni S., Marcon A., Krogh V., Ricceri F., Sacerdote C., Ranzi A., Cesaroni G., Forastiere F., Tamayo I., Amiano P., Dorronsoro M., Stayner L.T., Kogevinas M., Nieuwenhuijsen M.J., Sokhi R., de Hoogh K., Beelen R., Vineis P., Brunekreef B., Hoek G., Raaschou-Nielsen O. Is There an Association Between Ambient Air Pollution and Bladder Cancer Incidence? Analysis of 15 European Cohorts. *Eur Urol Focus.* 2018 Jan; 4(1): 113–120. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.008.
21. Hart J.E., Bertrand K.A., DuPre N., James P., Vieira V.M., Tamimi R.M., Laden F. Long-term Particulate Matter Exposures during Adulthood and Risk of Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II Prospective Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(8): 1274–6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0246.
22. Liu C., Guo H., Cheng X., Shao M., Wu C., Wang S., Li H., Wei L., Gao Y., Tan W., Cheng S., Wu T., Yu D., Lin D. Exposure to airborne PM2.5 suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget.* 2015 Oct 6; 6(30): 29428–39. doi: 10.18632/oncotarget.5005.
23. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med.* 2017; 15(1): 207. doi: 10.1186/s12967-017-1306-5.
24. Li R., Zhou R., Zhang J. Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases. *Oncol Lett.* 2018 May; 15(5): 7506–14. doi: 10.3892/ol.2018.8355.
25. Cho C.C., Hsieh W.Y., Tsai C.H., Chen C.Y., Chang H.F., Lin C.S. In Vitro and In Vivo Experimental Studies of PM2.5 on Disease Progression. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jul 1; 15(7): 1380. doi: 10.3390/ijerph15071380.
26. Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017 Aug; 1858(8): 628–32. doi: 10.1016/j.bbabbio.2017.01.006.
27. Tan C., Lu S., Wang Y., Zhu Y., Shi T., Lin M., Deng Z., Wang Z., Song N., Li S., Yang P., Yang L., Liu Y., Chen Z., Xu K. Long-term exposure to high air pollution induces cumulative DNA damages in traffic policemen. *Sci Total Environ.* 2017 Sep; 593–594: 330–336. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.179.
28. Sas-Nowosielska H., Pawlas N. Heavy metals in the cell nucleus – role in pathogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2015; 62(1): 7–13. doi: 10.18388/abp.2014.834.
29. Toyooka S., Mitsudomi T., Soh J., Aokage K., Yamane M., Oto T., Kiura K., Miyoshi S. Molecular oncology of lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Aug; 59(8): 527–37. doi: 10.1007/s11748-010-0743-3.
30. Zhou W., Tian D., He J., Wang Y., Zhang L., Cui L., Jia L., Zhang L., Li L., Shu Y., Yu S., Zhao J., Yuan X., Peng S. Repeated PM2.5 exposure inhibits BEAS-2B cell P53 expression through ROS-Akt-DNMT3B pathway-mediated promoter hypermethylation. *Oncotarget.* 2016 Apr 12; 7(15): 20691–703. doi: 10.18632/oncotarget.7842.
31. Yang B., Chen D., Zhao H., Xiao C. The effects for PM2.5 exposure on non-small-cell lung cancer induced motility and proliferation. *Springerplus.* 2016 Dec 1; 5(1): 2059. doi: 10.1186/s40064-016-3734-8.
32. Zhou Y.H. RE: Fine Particle Pollution, Alanine Transaminase, and Liver Cancer: A Taiwanese Prospective Cohort Study (REVEAL-HBV). *J Natl Cancer Inst.* 2016 Aug 31; 109(1). doi: 10.1093/jnci/djw184.
33. Zhang Q., Luo Q., Yuan X., Chai L., Li D., Liu J., Lv Z. Atmospheric particulate matter<sub>2.5</sub> promotes the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Lett.* 2017 May; 13(5): 3445–50. doi: 10.3892/ol.2017.5947.
34. Deng H., Eckel S.P., Liu L., Lurmann F.W., Cockburn M.G., Gilliland F.D. Particulate matter air pollution and liver cancer survival. *Int J Cancer.* 2017 Aug 15; 141(4): 744–749. doi: 10.1002/ijc.30779.
35. Sancini G., Farina F., Battaglia C., Cifola I., Mangano E., Mantecchia P., Camatini M., Palestini P. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>). *PLoS One.* 2014 Oct 8; 9(10): e109685. doi: 10.1371/journal.pone.0109685.
36. Zhou Z., Liu Y., Duan F., Qin M., Wu F., Sheng W., Yang L., Liu J., He K. Transcriptomic Analyses of the Biological Effects of Airborne PM<sub>2.5</sub> Exposure on Human Bronchial Epithelial Cells. *PLoS One.* 2015 Sep 18; 10(9): e0138267. doi: 10.1371/journal.pone.0138267.
37. Weichenthal S., Crouse D.L., Pinault L., Godri-Pollitt K., Lavigne E., Evans G., van Donkelaar A., Martin R.V., Burnett R.T. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ Res.* 2016 Apr; 146: 92–9. doi: 10.1016/j.envres.2015.12.013.
38. Wan R., Mo Y., Zhang Z., Jiang M., Tang S., Zhang Q. Cobalt nanoparticles induce lung injury, DNA damage and mutations in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2017 Sep 18; 14(1): 38. doi: 10.1186/s12989-017-0219-z.
39. Drijcka C.R., Tod J., Loeffler A.G., Liu Y., Thomas G.J., Eliceiri K.W., Kao W.J. Periductal stromal collagen topology of pancreatic ductal adenocarcinoma differs from that of normal and chronic pancreatitis. *Mod Pathol.* 2015 Nov; 28(11): 1470–80. doi: 10.1038/modpathol.2015.97.
40. Окладникова Е.В., Рукша Т.Г. Роль микроокружения в развитии и прогрессии рака поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(3): 82–90. [Okladnikova E.V., Ruksha T.G. Role of microenvironment in development and progression of cancer of the pancreas. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(3): 82–90. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-85-92.
41. Wei H., Liang F., Cheng W., Zhou R., Wu X., Feng Y., Wang Y. The mechanisms for lung cancer risk of PM<sub>2.5</sub>: Induction of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties in human non-small cell lung cancer cells. *Environ Toxicol.* 2017 Nov; 32(11): 2341–51. doi: 10.1002/tox.22437.
42. Лыков А.П., Кабаков А.В., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Струнkin Д.Н., Суrowцева М.А., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Опухоль-ассоциированные мезенхимные стволовые клетки при химически индуцированном раке молочной железы у крыс Wistar. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(1): 56–64. [Lykov A.P., Kabakov A.V., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Rayter T.V., Kazakov O.V., Strunkin D.N., Surovtseva M.A., Poveshchenko A.F., Kononov V.I. Tumor-associated mesenchymal stem cells in chemically-induced breast cancer in Wistar rats. *Siberian Journal of Oncology.* 2019; 18(1): 56–64. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-56-64.
43. Lacerda L., Debeb B.G., Smith D., Larson R., Solley T., Xu W., Krishnamurthy S., Gong Y., Levy L.B., Buchholz T., Ueno N.T., Klopp A., Woodward W.A. Mesenchymal stem cells mediate the clinical phenotype of inflammatory breast cancer in a preclinical model. *Breast Cancer Res.* 2015 Mar 20; 17(1): 42. doi: 10.1186/s13058-015-0549-4.
44. Miyazono K., Ehata S., Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- $\beta$  in progression of cancer. *Ups J Med Sci.* 2012 May; 117(2): 143–52. doi: 10.3109/03009734.2011.638729.
45. Шефченко В.Е., Брюховецкий И.С., Никифорова З.Н., Ковалев С.В., Кудрявцев И.А., Арноцкая Н.Е. Трансформирующий фактор роста бета-1 в онкогенезе аденокарциномы легкого человека. *Успехи молекулярной онкологии.* 2017; 4(3): 67–74. [Shevchenko V.E., Bryukhovetskiy I.S., Nikiforova Z.N., Kovalev S.V., Kudryavtsev I.A., Arnotskaya N.O.T. Transforming growth factor beta-1 in oncogenesis of human lung adenocarcinoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2017; 4(3): 67–74. (in Russian)].
46. Deng X., Feng N., Zheng M., Ye X., Lin H., Yu X., Gan Z., Fang Z., Zhang H., Gao M., Zheng Z.J., Yu H., Ding W., Qian B. PM<sub>2.5</sub> exposure-induced autophagy is mediated by lncRNA loc146880 which also promotes the migration and invasion of lung cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017 Feb; 1861(2): 112–125. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.11.009.
47. Рачковский К.В., Вторинин С.В., Степанов И.В., Наумов С.С., Завьялова М.В., Афанасьев С.Г. Роль процессов аутофагии и ангиогенеза при колоректальном раке. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(6): 86–92. [Rachkovsky K.V., Vtorushin S.V., Stepanov I.V., Naumov S.S., Zavyalova M.V., Afanasyev S.G. The role of autophagy and angiogenesis in colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(6): 86–92. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-86-92.

Поступила/Received 15.04.2019  
Принята в печать/Accepted 31.10.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колпакова Алла Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СО РАН) ФГБУН «Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kolpakova44@mail.ru. SPIN-код: 6318-0028. ORCID: 0000-0001-5544-2744. Author ID (Scopus): 57188760035.

**Шарипов Руслан Нильевич**, руководитель проектов ООО «БИОСОФТ.РУ»; старший преподаватель ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1214-2918. ORCID: 0000-0003-2182-5493. Author ID (Scopus): 6603966277.

**Волкова Оксана Анатольевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8803-1300. ORCID: 0000-0003-3357-3297. Author ID (Scopus): 57206674279.

**Колпаков Федор Анатольевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биоинформатики ФГБУН «Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук»; технический директор ООО «БИОСОФТ.РУ» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-0396-0256. Author ID (Scopus): 7003530190.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Колпакова Алла Федоровна**: разработка концепции научной работы, отбор и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование.

**Шарипов Руслан Нильевич**: анализ литературных данных.

**Волкова Оксана Анатольевна**: анализ литературных данных.

**Колпаков Федор Анатольевич**: анализ выполненного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Финансирование**

*Работа поддержана проектами: ФГБУН «Институт вычислительных технологий СО РАН» № 0316-2018-0002; ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» 03424-2019-0040 «Генетические основы биотехнологий и биоинформатика».*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Alla F. Kolpakova**, MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory for Modeling Geoeological Systems, Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: kolpakova44@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5544-2744. Author ID (Scopus): 57188760035.

**Ruslan N. Sharipov**, Project Manager of the Limited Liability Company «BIOSOFT.RU»; Senior Lecturer, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2182-5493. Author ID (Scopus): 6603966277.

**Oksana A. Volkova**, PhD, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3357-3297. Author ID (Scopus): 57206674279.

**Fedor A. Kolpakov**, PhD, Head of the Laboratory of Bioinformatics, Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Technical Director of Limited Liability Company «BIOSOFT.RU» (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0396-0256. Author ID (Scopus): 7003530190.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Alla F. Kolpakova**: study conception, literature review, writing of the article, editing.

**Ruslan N. Sharipov**: literature review, study analyses.

**Oksana A. Volkova**: literature review, study analyses.

**Fedor A. Kolpakov**: study analyses, critical review for important intellectual content.

**Funding**

*Work was supported by the projects: Federal State Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, № 0316-2018-0002; Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, № 03424-2019-0040 «Genetic bases of biotechnology and bioinformatics».*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б. Взаимосвязь между значениями измеряемого коэффициента диффузии и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга: систематический обзор. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 110–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-110-117  
For citation: Stepanov I.A., Shameeva M.A., Kruchinin D.B. Association between apparent diffusion coefficient and Ki67 in brain tumors: a systematic review. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 110–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-110-117

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЗНАЧЕНИЯМИ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ И ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ Ki67 В ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

И.А. Степанов, М.А. Шамеева, Д.Б. Кручинин

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия  
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: edmoilers@mail.ru

### Аннотация

**Введение.** Определенные гистологические варианты опухолей имеют корреляционную зависимость между значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности MIB-I (Ki67). Результаты исследований, изучающих взаимосвязь между значениями ИКД и индексом Ki67 в опухолях головного мозга, неоднозначны и противоречивы. **Цель исследования** – выполнить систематический обзор клинических исследований, в которых изучалась взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга. **Материал и методы.** Выполнен поиск клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 г. по январь 2020 г., в которых изучали взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга. **Результаты.** В систематический обзор включены 17 ретроспективных когортных нерандомизированных клинических исследований. Среднее значение коэффициента достоверной корреляционной зависимости между ИКД и митотическим индексом Ki67 в группе менингиом составило -0,493. Указанная зависимость чаще встречалась в группах типичических (MI) и атипичических (MII) менингиом головного мозга. Коэффициент статистически значимой корреляции между изучаемыми параметрами в группе глиом головного мозга в среднем составил -0,443. Зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 отмечалась в группе глиом как низкой (GI–II), так и высокой (GIII–IV) злокачественности. У больных с аденомами гипофиза, первичными лимфомами и метастазами головного мозга взаимосвязь между изучаемыми параметрами достоверно не подтверждена. **Заключение.** Применение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии с последующим подсчетом значений ИКД может быть рекомендовано к использованию в клинической практике для оценки пролиферативного потенциала церебральных менингиом и глиом.

**Ключевые слова:** диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, измеряемый коэффициент диффузии, индекс пролиферативной активности MIB-I (Ki67), опухоли головного мозга, метастазы.

## ASSOCIATION BETWEEN APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT AND Ki67 IN BRAIN TUMORS: A SYSTEMATIC REVIEW

I.A. Stepanov, M.A. Shameeva, D.B. Kruchinin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia  
Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya Street, 1. E-mail: edmoilers@mail.ru

## Abstract

Certain histological variants of tumors have a correlation between the values of the apparent diffusion coefficients (ADC), cell density and the proliferative activity index MIB-I (Ki67). The results of studies on the relationship between the values of the ADC and the Ki67 index in brain tumors are ambiguous and largely contradictory. **The purpose of this study** was to perform a systematic review based on the results of clinical studies that examined the relationship between ADC values and the Ki67 proliferative activity index in brain tumors. **Material and Methods.** Clinical studies were searched in the databases Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary published from January 2000 to January 2020, which studied the relationship between ADC values and the Ki67 proliferative activity index in brain tumors. **Results.** A systematic review included 17 retrospective cohort nonrandomized clinical studies. The average value of the coefficient of reliable correlation between ADC and the mitotic index Ki67 in the group of meningiomas was -0.493. The indicated dependence was more often found in groups of typical (MI) and atypical (MII) brain meningiomas. The average coefficient of statistically significant correlation between the studied parameters in the group of brain gliomas was -0.443. The relationship between the ADC values and the Ki67 proliferative activity index was observed both in the glioma group of low (GI–II) and high (GIII–IV) grade of malignancy. In groups of patients with pituitary adenomas, primary lymphomas and brain metastases, the relationship between the studied parameters was not reliably confirmed. **Conclusion.** The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques with subsequent calculation of ADC values can be recommended for use in the clinical practice of oncologists in order to assess the proliferative potential of brain meningiomas and gliomas.

**Key words:** diffusion-weighted magnetic resonance imaging, apparent diffusion coefficient, proliferative activity index MIB-I (Ki67), brain tumors, metastases.

## Введение

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ) представляет собой современный инструментальный неинвазивный метод, основанный на измерении степени диффузии свободных молекул воды в различных органах и тканях [1, 2]. Количественной мерой степени диффузии молекул воды в ткани служит измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). При этом множество значений ИКД для данной биологической структуры позволяет построить функциональную карту диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) [3]. Многочисленными исследованиями наглядно продемонстрирована перспективность использования методики ДВ МРТ в клинической онкологии [4–9]. ДВ МРТ позволяет провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных объемных образований путем подсчета значений ИКД [10]. Так, средние значения ИКД злокачественных лимфом, плоскоклеточного рака кожи и железистой карциномы области головы и шеи составляют  $0,66 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/сек,  $1,13 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/сек и  $1,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/сек соответственно, в то время как ИКД доброкачественных солидных объемных образований указанных анатомических областей в среднем составляет  $1,56 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/сек [11].

Подсчет ИКД позволяет достоверно предположить клиническую эффективность проводимой химио- и лучевой терапии у пациентов с некоторыми злокачественными неоплазиями [12, 13]. Экспериментально подтверждено статистически значимое снижение значений ИКД колоректального рака при применении цитостатических лекарственных средств [14]. Y.S. Sun et al. отметили, что снижение значений ИКД в опухолевой ткани ассоциировано с

уменьшением количества жизнеспособных клеток и их митотической активности [15]. Аналогичные результаты получены в отношении рака яичника, легких, пищевода и желудка, а также метастатических очагов печени [16, 17].

Как известно, определенные гистологические варианты опухолей имеют корреляционную зависимость между значениями ИКД, клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности MIB-I (Ki67). Так, для гипофарингеальных карцином характерна выраженная обратная корреляционная зависимость между значениями ИКД и клеточной плотностью опухолевой ткани [18]. Мелкоклеточный рак легких имеет обратную корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом Ki67 [19]. Однако корреляционная зависимость между значениями ИКД, клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности Ki67 характерна не для всех неоплазий, особенно в отношении опухолей головного мозга. Также стоит отметить, что результаты исследований, изучающих взаимосвязь между значениями ИКД и индексом Ki67 в опухолях головного мозга неоднозначны и во многом противоречивы.

**Цель исследования** – выполнить систематический обзор клинических исследований, в которых изучалась взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга.

## Материал и методы

Выполнен поиск клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 г. по январь 2020 г., в которых изучалась взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролифера-

тивной активности Ki67 в опухолях головного мозга. Поиск литературных данных осуществлен тремя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в систематический обзор решение принималось коллегиально.

На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов: DWI, diffusion-weighted imaging, ADC, apparent diffusion coefficient, MIB-I, Ki67, mitotic index, proliferation index, mitosis index, correlation, relationship, association для англоязычных систем; ДВ МРТ, диффузионно-взвешенная МРТ, ДВИ, диффузионно-взвешенное изображение, ИКД, измеряемый коэффициент диффузии, MIB-I, Ki67, индекс пролиферативной активности, индекс митоза, митотический индекс, корреляция, зависимость, взаимосвязь – для системы eLibrary и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе оценивали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения в список литературы на наличие релевантных исследований.

С целью изучения взаимосвязи между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга, определены следующие критерии соответствия литературных источников:

- включенные исследования: исследования, изучающие корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 у пациентов с различными опухолями головного мозга;
- объекты исследования: взрослые пациенты с первичными и вторичными опухолями головного мозга;
- дизайн исследований: ретроспективные когортные нерандомизированные клинические исследования.

Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [20]. Исследователями изучена взаимосвязь между значениями ИКД и индексом Ki67 у взрослых пациентов с различными типами и видами неоплазий головного мозга.

### Результаты

Согласно критериям соответствия, в настоящий систематический обзор включены 17 ретроспективных когортных нерандомизированных клинических исследований, изучающих корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 у 664 взрослых пациентов с первичными и вторич-

ными опухолями головного мозга [21–37]. Общая характеристика исследований, включенных в настоящий систематический обзор, представлена в таблице. Во всех исследованиях, соответствующих критериям включения, отражены данные о степени и достоверности корреляции между изучаемыми инструментальным и иммуногистохимическим параметрами.

Среднее значение коэффициента достоверной корреляционной зависимости между ИКД и митотическим индексом Ki67 в менингиомах головного мозга составило -0,493 [22, 27, 30, 36]. Стоит отметить, что указанная зависимость чаще встречалась в группах типических (MI) и атипических (MII) менингиом головного мозга. С другой стороны, в исследованиях Z. Fatima et al. [26] и D.T. Ginat et al. [37] показано, что между исследуемыми параметрами отсутствует статистически значимая корреляция.

Коэффициент статистически значимой корреляции между значениями ИКД и индексом Ki67 в глиомах головного мозга в среднем составил -0,443 [23, 28, 29, 33]. При этом зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 отмечалась в группах глиом как низкой (GI–II), так и высокой (GIII–IV) степеней злокачественности. Лишь в работе R.K. Gupta et al. [24] указанная взаимосвязь не нашла своего подтверждения.

Анализ результатов изучаемых клинических исследований показал, что достоверная корреляционная зависимость между ИКД и митотическим индексом Ki67 в аденомах гипофиза подтверждена только в исследовании В. Tamrazi et al. [34], которые наглядно показали, что между изучаемыми инструментальным и иммуногистохимическим параметрами имеет место статистически значимая прямая корреляция ( $r=0,77$ ,  $p=0,003$ ). С другой стороны, О.М. Mahmoud et al. [32] данная зависимость не найдена.

В ранее опубликованном нами исследовании, посвященном изучению зависимости между ИКД и индексом митоза Ki67 у пациентов с метастазами в головной мозг, отмечена достоверная отрицательная корреляция ( $r=-0,774$ ,  $p=0,014$ ) [21]. С другой стороны, А.С. Berghoff et al. [31] получили совершенно противоположные результаты ( $r=-0,3$ ,  $p=0,09$ ).

Для лимфом головного мозга характерно наличие статистически значимой отрицательной корреляционной зависимости между исследуемыми параметрами ( $r=-0,546$ ,  $p=0,001$ ) [25]. Тем не менее в исследовании Y. Zhang et al. [35] не подтверждена зависимость между значениями ИКД и индексом митотической активности Ki67 у больных с первичными лимфомами головного мозга.

### Обсуждение

Определенные гистологические варианты опухолей, в том числе и головного мозга, имеют

корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67. Механизмы, позволяющие объяснить взаимосвязь между данными инструментальными и иммуногистохимическими параметрами, достоверно неизвестны. Ki67 представляет собой негистоновый ядерный белок, который синтезируется на протяжении всего клеточного цикла, за исключением фазы покоя G<sub>0</sub>, и отвечает за пролиферативную активность клетки [38]. Известно, что размер клеточного ядра увеличивается в процессе митоза [39]. Подтверждена взаимосвязь между значениями ИКД и размером/объемом ядра клетки, что может объяснять увеличение степени диффузии свободных молекул воды [18, 40]. Наличие большого количества митотических мембран и тубулярных внутриклеточных структур также может способствовать увеличению степени диффузии свободных молекул воды [41]. Однако повышение концентрации цитоплазматических

белков также может служить причиной повышения вязкости цитоплазмы и, как следствие, приводить к снижению интенсивности диффузии свободных молекул воды в клетке и уменьшению значения ИКД [42].

В литературе обсуждается перспективность применения методики ДВ МРТ с подсчетом ИКД в качестве предиктора эффективности химио- и лучевой терапии, а также общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Отмечено, что высокие уровни ИКД ассоциируются с достоверно лучшими показателями общей выживаемости пациентов с единичными метастазами в головной мозг [31]. L. Sunwoo et al. [33] также подтвердили, что ИКД статистически значимо коррелирует с выживаемостью без прогрессирования у больных с глиобластомой. Применение методики ДВ МРТ с последующим подсчетом ИКД у пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы имеет корреляционную зависимость с

Таблица/Table

**Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор**  
**General characteristics of the studies included in the systematic review**

Исследование/ Study	Дизайн исследования/ Study design	Исследуемая когорта пациентов/ Studied cohort of patients	Коэффициент корреляции, r/ Correlation coefficient, r	Значение/ p-value
В.А. Бывальцев и соавт., 2019 [23]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=39) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients with gliomas of different grades of malignancy	-0,43 (для глиом низкой степени злокачественности), -0,66 (для глиом высокой степени злокачественности)/ -0.43 (for low-grade gliomas), -0.66 (for high-grade gliomas)	0,006 (для глиом низкой степени злокачественности), 0,004 (для глиом высокой степени злокачественности)/ 0.006 (for low-grade gliomas), 0.004 (for high-grade gliomas)
В.А. Бывальцев и соавт., 2017 [22]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=37) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=37) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,02 (для типичных менингиом), -0,14 (для атипичных менингиом), -0,35 (для анапластических менингиом)/ -0.02 (for typical meningiomas), -0.14 (for atypical meningiomas), -0.35 (for anaplastic meningiomas)	0,003 (для глиом низкой степени злокачественности), 0,001 (для глиом высокой степени злокачественности), 0,077 (для глиом высокой степени злокачественности)/ 0.003 (for low grade gliomas), 0.001 (for high grade gliomas), 0.077 (for high grade gliomas)
В.А. Бывальцев и соавт., 2017 [21]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=23) с метастазами в головной мозг/ Patients (n=23) with brain metastases	-0,774	0,014
Y. Bai et al., 2017 [29]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=44) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=44) with gliomas of different grades of malignancy	-0,441	0,003
В. Tamrazi et al., 2016 [34]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Макроаденомы гипофиза (n=17)/ Macroadenomas of the pituitary gland (n=17)	-0,77	0,003

O. Baskan et al., 2016 [30]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=44) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=44) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,326	0,001
Y. Zhang et al., 2016 [35]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=28) с первичными лимфомами головного мозга/ Patients (n=28) with primary brain lymphomas	-0,268	0,169
S. Schob et al., 2016 [25]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=21) с первичными лимфомами головного мозга/ Patients (n=21) with primary brain lymphomas	-0,546	0,01
Surov et al., 2015 [27]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=49) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=49) with meningiomas of different grades of malignancy	00,05 (для типических менингиом), -0,748 (для атипических и анапластических менингиом)/ -0.05 (for typical meningiomas), -0.748 (for atypical and anaplastic meningiomas)	0,001 (для типических менингиом), 0,053 (для атипических и анапластических менингиом)/ 0.001 (for typical meningiomas), 0.053 (for atypical and anaplastic meningiomas)
R. Yan et al., 2015 [28]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=65) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=65) with gliomas of different grades of malignancy	-0,619	<0,001
Y. Tang et al., 2014 [36]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=68) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=68) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,34	0,0039
Z. Fatima et al., 2013 [26]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=44) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=44) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,17	0,51
L. Sunwoo et al., 2013 [33]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=26) с глиобластомой/ Patients (n=26) with glioblastoma	-0,17	0,036
A.S. Berghoff et al., 2013 [31]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=65) с одиночными метастазами в головной мозг/ Patients (n=65) with solitary brain metastases	-0,3	0,09
O.M. Mahmoud et al., 2011 [32]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=24) с аденомами гипофиза/ Patients (n=24) with pituitary adenomas	-	>0,05
D.T. Ginat et al., 2010 [37]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=52) с атипическими и анапластическими менингиомами головного мозга/ Patients (n=52) with atypical and anaplastic meningiomas of the brain	-0,051	0,7
R.K. Gupta et al., 2000 [24]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=18) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=18) with gliomas of different grades of malignancy	-0,45	0,41

выживаемостью без прогрессирования, а также клинической эффективностью использования высоких доз метотрексата [35].

Результаты настоящего систематического обзора позволяют предположить, что для определенных типов опухолей головного мозга характерно наличие статистически значимой корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki67. Применение методики ДВ МРТ с последующим подсчетом значений ИКД позволяет предположить пролиферативный потенциал церебральных менингиом и глиом. Тем не менее данный метод диагностики не подтвердил свою ценность в отношении аденом гипофиза, первичных лимфом и метастазов головного мозга. Важно подчеркнуть, что методика ДВ МРТ с подсчетом значений ИКД имеет строго ограниченную валидность. Полученные нами данные во многом согласуются с результатами систематического обзора и метаанализа A. Surov et al. [43], в котором изучалась корреляционная зависимость между ИКД и индексом Ki67 при опухолях различных локализаций. Однако в отличие от этого метаанализа в настоящий систематический обзор включено значительно большее количество клинических исследований и пациентов с первичными и вторичными опухолями головного мозга, что повышает достоверность полученных нами результатов.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, в настоящий систематический обзор включены

лишь ретроспективные когортные исследования с незначительным количеством респондентов, что не могло не повлиять на результаты статистического анализа полученных данных. Во-вторых, в обзоре не представлены данные о корреляционной зависимости между различными типами ИКД – ИКД<sub>миц?</sub>, ИКД<sub>средний</sub> и ИМКД<sub>макс</sub>. В-третьих, в объединенный анализ данных включались исследования, в которых подсчет значений ИКД проводился с применением различных авторских методик, что также не могло не повлиять на результаты статистического анализа данных.

### Заключение

Результаты систематического обзора наглядно демонстрируют, что для менингиом и глиом головного мозга характерно наличие статистически значимой корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом митотической активности Ki67. В отношении аденом гипофиза, церебральных первичных лимфом и метастазов указанная зависимость не нашла своего подтверждения. Таким образом, методика ДВ МРТ с последующим подсчетом значений ИКД может быть использована для оценки пролиферативного потенциала церебральных менингиом и глиом. Для более объективной оценки эффективности ДВ МРТ при различных опухолях головного мозга требуется проведение крупных мультицентровых рандомизированных клинических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mannelli L., Nougaret S., Vargas H.A., Do R.K. Advances in diffusion-weighted imaging. *Radiol Clin North Am.* 2015; 53(3): 569–581. doi: 10.1016/j.rcl.2015.01.002.
- Guadilla I., Calle D., López-Larrubia P. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Methods Mol Biol.* 2018; 1718: 89–101. doi: 10.1007/978-1-4939-7531-0\_6.
- Salama G.R., Heier L.A., Patel P., Ramakrishna R., Magge R., Tsiouris A.J. Diffusion Weighted/Tensor Imaging, Functional MRI and Perfusion Weighted Imaging in Glioblastoma-Foundations and Future. *Front Neurol.* 2018 Jan 22; 8: 660. doi: 10.3389/fneur.2017.00660.
- Barral M., Eveno C., Hoeffel C., Boudiaf M., Bazeries P., Foucher R., Pocard M., Dohan A., Soyer P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer. *J Visc Surg.* 2016 Nov; 153(5): 361–369. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2016.08.004.
- Messiou C., Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI—a new view of myeloma. *Br J Haematol.* 2015 Oct; 171(1): 29–37. doi: 10.1111/bjh.13509.
- Vu L.N., Morelli J.N., Szklaruk J. Basic MRI for the liver oncologists and surgeons. *J Hepatocell Carcinoma.* 2018; 5: 37–50. doi: 10.2147/JHC.S154321.
- Manoharan D., Das C.J., Aggarwal A., Gupta A.K. Diffusion weighted imaging in gynecological malignancies present and future. *World J Radiol.* 2016 Mar 28; 8(3): 288–97. doi: 10.4329/wjr.v8.i3.288.
- Zakaria R., Jenkinson M.D. Diffusion weighted MRI is a promising imaging biomarker in brain metastases. *J Neurooncol.* 2015 Jan; 121(2): 421–2. doi: 10.1007/s11060-014-1642-8.
- Huang J., Luo J., Peng J., Yang T., Zheng H., Mao C. Cerebral schistosomiasis: diffusion-weighted imaging helps to differentiate from brain glioma and metastasis. *Acta Radiol.* 2017 Nov; 58(11): 13711377. doi: 10.1177/0284185116687173.
- Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., Chenevert T.L., Thoeny H.C., Takahara T., Dzik-Jurasz A., Ross B.D., Van Cauteren M., Collins D., Hammoud D.A., Rustin G.J., Taouli B., Choyke P.L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009 Feb; 11(2): 102–25. doi: 10.1593/neo.81328.
- Wang J., Takashima S., Takayama F., Kawakami S., Saito A., Matsushita T., Momose M., Ishiyama T. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology.* 2001 Sep; 220(3): 621–30. doi: 10.1148/radiol.2202010063.
- Kyriazi S., Collins D.J., Messiou C., Pennert K., Davidson R.L., Giles S.L., Kaye S.B., Desouza N.M. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging—value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology.* 2011 Oct; 261(1): 182–92. doi: 10.1148/radiol.11110577.
- Bollineni V.R., Kramer G., Liu Y., Melidis C., deSouza N.M. A literature review of the association between diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness in pelvic cancer. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jun; 41(6): 496–502. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.010.
- Papaevangelou E., Almeida G.S., Jamin Y., Robinson S.P., deSouza N.M. Diffusion-weighted MRI for imaging cell death after cytotoxic or apoptosis-inducing therapy. *Br J Cancer.* 2015 Apr 28; 112(9): 1471–9. doi: 10.1038/bjc.2015.134.
- Sun Y.S., Cui Y., Tang L., Qi L.P., Wang N., Zhang X.Y., Cao K., Zhang X.P. Early evaluation of cancer response by a new functional biomarker: apparent diffusion coefficient. *Am J Roentgenol.* 2011 Jul; 197(1): W23–9. doi: 10.2214/AJR.10.4912.
- Goense L., Heethuis S.E., van Rossum P.S.N., Voncken F.E.M., Lagendijk J.J.W., Lam M.G.E.H., Terhaard C.H., van Hillegersberg R., Ruurda J.P., Mook S., van Lier A.L.H.M.W., Lin S.H., Meijer G.J. Correlation between functional imaging markers derived from diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET/CT in esophageal cancer. *Nucl Med Commun.* 2018; 39(1): 60–67. doi: 10.1097/MNM.0000000000000771.
- Kovač J.D., Galun D., Đurić-Stefanović A., Lilić G., Vasin D., Lazić L., Mašulović D., Šaranović Đ. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and solitary hypovascular liver metastases: is the differential diagnosis using diffusion-weighted MRI possible? *Acta Radiol.* 2017 Dec; 58(12): 1417–1426. doi: 10.1177/0284185117695666.
- Driessen J.P., Caldas-Magalhaes J., Janssen L.M., Pameijer F.A., Kooij N., Terhaard C.H., Grolman W., Philippens M.E. Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association

between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology*. 2014 Aug; 272(2): 456–63. doi: 10.1148/radiol.14131173.

19. Karaman A., Durur-Subasi I., Alper F., Araz O., Subasi M., Demirci E., Albayrak M., Polat G., Akgun M., Karabulut N. Correlation of diffusion MRI with the Ki67 index in non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol*. 2015 Aug 21; 49(3): 250–5. doi: 10.1515/raon-2015-0032.

20. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7): e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.

21. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Каныгин В.В., Ступак В.В. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике и прогнозировании выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг. *Вестник РАМН*. 2017; 72(6): 442–449. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Kanigin V.V., Stupak V.V. The role of diffusion-weighted MRI in differential diagnosis and prediction of survival in patients with brain metastases. *Ann of the Russ Acad Med Sci*. 2017; 72(6): 442–449. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn890.

22. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Антипина С.Л. Возможность диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 19–26. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Antipina S.L. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 19–26. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26.

23. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Значение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в предоперационной оценке степени злокачественности глиом головного мозга. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100(2): 102–110. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I. The Value of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Evaluation of the Grade of Brain Gliomas. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100(2): 102–110. (in Russian)]. doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-2-102-110.

24. Gupta R.K., Cloughesy T.F., Sinha U., Garakian J., Lazareff J., Rubino G., Rubino L., Becker D.P., Vinters H.V., Alger J.R. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neurooncol*. 2000 Dec; 50(3): 215–26. doi: 10.1023/a:1006431120031.

25. Schob S., Meyer J., Gawlitza M., Frydrychowicz C., Müller W., Preuss M., Bure L., Quäschling U., Hoffmann K.T., Surov A. Diffusion-Weighted MRI Reflects Proliferative Activity in Primary CNS Lymphoma. *PLoS One*. 2016 Aug 29; 11(8): e0161386. doi: 10.1371/journal.pone.0161386.

26. Fatima Z., Motosugi U., Waqar A.B., Hori M., Ishigame K., Oishi N., Onodera T., Yagi K., Katoh R., Araki T. Associations among q-space MRI, diffusion-weighted MRI and histopathological parameters in meningiomas. *Eur Radiol*. 2013 Aug; 23(8): 2258–63. doi: 10.1007/s00330-013-2823-0.

27. Surov A., Gottschling S., Mawrin C., Prell J., Spielmann R.P., Wienke A., Fiedler E. Diffusion-Weighted Imaging in Meningioma: Prediction of Tumor Grade and Association with Histopathological Parameters. *Transl Oncol*. 2015 Dec; 8(6): 517–23. doi: 10.1016/j.tranon.2015.11.012.

28. Yan R., Haopeng P., Xiaoyuan F., Jinsong W., Jiawen Z., Chengjun Y., Tianming Q., Ji X., Mao S., Yueyue D., Yong Z., Jianfeng L., Zhenwei Y. Non-Gaussian diffusion MR imaging of glioma: comparisons of multiple diffusion parameters and correlation with histologic grade and MIB-1 (Ki67 labeling) index. *Neuroradiology*. 2016; 58(2): 121–32. doi: 10.1007/s00234-015-1606-5.

29. Bai Y., Lin Y., Zhang W., Kong L., Wang L., Zuo P., Vallines I., Schmitt B., Tian J., Song X., Zhou J., Wang M. Noninvasive amide proton transfer magnetic resonance imaging in evaluating the grading and cellularity of gliomas. *Oncotarget*. 2017 Jan 24; 8(4): 5834–42. doi: 10.18632/oncotarget.13970.

30. Baskan O., Silav G., Bolukbasi F.H., Canoz O., Geyik S., Elmaci I. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in meningiomas. *Br J Radiol*. 2016; 89(1057): 20140842. doi: 10.1259/bjr.20140842.

31. Berghoff A.S., Spanberger T., Ilhan-Mutlu A., Magerle M., Huttrer M., Woehrer A., Hackl M., Widhalm G., Dieckmann K., Marosi C., Birner P., Prayer D., Preusser M. Preoperative diffusion-weighted imaging of single brain metastases correlates with patient survival times. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55464. doi: 10.1371/journal.pone.0055464.

32. Mahmoud O.M., Tominaga A., Amaty V.J., Ohtaki M., Sugiyama K., Sakoguchi T., Kinoshita Y., Takeshima Y., Abe N., Akiyama Y., El-Ghoriary A.I., Abd Alla A.K., El-Sharkawy M.A., Arita K., Kurisu K., Yamasaki F. Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol*. 2011 Nov; 80(2): 412–7. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.05.023.

33. Sunwoo L., Choi S.H., Park C.K., Kim J.W., Yi K.S., Lee W.J., Yoon T.J., Song S.W., Kim J.E., Kim J.Y., Kim T.M., Lee S.H., Kim J.H., Sohn C.H., Park S.H., Kim I.H., Chang K.H. Correlation of apparent diffusion coefficient values measured by diffusion MRI and MGMT promoter methylation semiquantitatively analyzed with MS-MLPA in patients with glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37(2): 351–8. doi: 10.1002/jmri.23838.

34. Tamrazi B., Pekmezci M., Aboian M., Tihan T., Glastonbury C.M. Apparent diffusion coefficient and pituitary macroadenomas: pre-operative assessment of tumor atypia. *Pituitary*. 2017 Apr; 20(2): 195–200. doi: 10.1007/s11102-016-0759-5.

35. Zhang Y., Zhang Q., Wang X.X., Deng X.F., Zhu Y.Z. Value of pretherapeutic DWI in evaluating prognosis and therapeutic effect in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma given high-dose methotrexate-based chemotherapy: ADC-based assessment. *Clin Radiol*. 2016 Oct; 71(10): 1018–29. doi: 10.1016/j.crad.2016.05.017.

36. Tang Y., Dundamadappa S.K., Thangasamy S., Flood T., Moser R., Smith T., Cauley K., Takhtani D. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in grading meningioma. *Am J Roentgenol*. 2014 Jun; 202(6): 1303–8. doi: 10.2214/AJR.13.11637.

37. Ginat D.T., Mangla R., Yeane G., Wang H.Z. Correlation of diffusion and perfusion MRI with Ki67 in high-grade meningiomas. *Am J Roentgenol*. 2010 Dec; 195(6): 1391–5. doi: 10.2214/AJR.10.4531.

38. Booth D.G., Earnshaw W.C. Ki67 and the Chromosome Periphery Compartment in Mitosis. *Trends Cell Biol*. 2017 Dec; 27(12): 906916. doi: 10.1016/j.tcb.2017.08.001.

39. Schellhaus A.K., De Magistris P., Antonin W. Nuclear Reformation at the End of Mitosis. *J Mol Biol*. 2016 May 22; 428(10 Pt A): 1962–85. doi: 10.1016/j.jmb.2015.09.016.

40. Surov A., Meyer H.J., Höhn A.K., Behrmann C., Wienke A., Spielmann R.P., Garnov N. Correlations between intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters and histological findings in rectal cancer: preliminary results. *Oncotarget*. 2017 Mar; 8(13): 21974–983. doi: 10.18632/oncotarget.15753.

41. Mitchison J.M. Growth during the cell cycle. *Int Rev Cytol*. 2003; 226: 165258. doi: 10.1016/s0074-7696(03)01004-0.

42. Valentine M.T., Perlman Z.E., Mitchison T.J., Weitz D.A. Mechanical properties of *Xenopus* egg cytoplasmic extracts. *Biophys J*. 2005; 88(1): 680–9. doi: 10.1529/biophysj.104.048025.

43. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADCmean. *Oncotarget*. 2017 Aug; 8(43): 75434–44. doi: 10.18632/oncotarget.20406.

Поступила/Received 20.01.2020  
Принята в печать/Accepted 24.02.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Степанов Иван Андреевич**, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-5316. ORCID: 0000-0001-9039-9147.

**Шамеева Мария Анатольевна**, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0002-3085-2998.

**Кручинин Денис Борисович**, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0001-9604-5614.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Степанов Иван Андреевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Шамеева Мария Анатольевна:** разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

**Кручинин Денис Борисович:** статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Финансирование**

*Исследование выполнено при поддержке Фонда содействия инновациям (проект № 14419ГУ/2019).*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Ivan A. Stepanov**, MD, Postgraduate, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

**Maria A. Shameeva**, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

**Denis B. Kruchinin**, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Ivan A. Stepanov:** study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Maria A. Shameeva:** study conception, drafting of the manuscript.

**Denis B. Kruchinin:** statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Funding**

*The study was carried out with the support of the Innovation Promotion Foundation (project No. 14419GU/2019).*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: *Босиева А.Р., Ермощенко М.В., Зикиряходжаев А.Д., Волченко Н.Н.* Систематический обзор и метаанализ результатов органосохраняющих операций после неoadъювантной терапии у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 118–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-118-126

For citation: *Bosieva A.R., Ermoshchenkova M.V., Zikiryahodjaev A.D., Volchenko N.N.* Systematic review and meta-analysis of the results of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 118–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-118-126

## СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Р. Босиева<sup>1</sup>, М.В. Ермощенко<sup>2,3</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1,2</sup>, Н.Н. Волченко<sup>1</sup>

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: ms.bosieva@mail.ru<sup>1</sup>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет), г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2<sup>2</sup>

ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения,

г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А<sup>3</sup>

### Аннотация

**Введение.** Неoadъювантная лекарственная терапия (НАЛТ) является распространенным вариантом лечения при раке молочной железы. Одним из основных преимуществ метода является уменьшение размеров опухолевого узла и регрессия метастатически измененных лимфатических узлов. **Цель исследования** – анализ литературных данных по результатам органосохраняющих операций после неoadъювантной лекарственной терапии в сравнении с адъювантной лекарственной терапией, включающий изучение ширины краев резекции и частоту повторных операций и рецидивов, объема удаляемой ткани, эстетических результатов. **Материал и методы.** Поиск источников был осуществлен в системах PubMed, Medline, Cochrane Library, из которых получено 1219 оригинальных статей, 1057 были исключены вследствие несоответствия заранее установленным критериям, 162 статьи были изучены на наличие критериев включения: состояние краев резекции, частота реопераций, объем удаляемой ткани и косметические результаты. Заданным параметрам полностью соответствовали 22 исследования. **Результаты.** В исследованиях, включенных в данный обзор, показаны различная частота положительных краев резекции (2–39,8 %), реопераций (0–45,4 %), объем удаляемых тканей (43,2–268 см<sup>3</sup>) и вес резецируемых тканей молочной железы (26,4–233 г) после НАЛТ. **Заключение.** Полученные данные указывают на снижение частоты позитивных краев резекций и реопераций после НАЛТ у больных раком молочной железы (частота позитивных краев резекции после НАЛТ – 5–39,8 %, без НАЛТ – 13,1–46 %; частота реопераций после НАЛТ – 0–45,4 % без НАЛТ – 0–76,5 %), уменьшение объема удаляемой ткани молочной железы (при cT2–3) без негативного влияния на чистоту краев резекции, что позволяет минимизировать объем хирургического вмешательства и улучшить косметические результаты органосохраняющего лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантная лекарственная терапия, органосохраняющие операции, края резекции, ререзекция, объем удаляемых тканей, рецидив, косметические результаты.

# SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS OF THE RESULTS OF BREAST-CONSERVING SURGERY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

A.R. Bosieva<sup>1</sup>, M.V. Ermoshchenkova<sup>2,3</sup>, A.D. Zikiryahodjaev<sup>1,2</sup>, N.N. Volchenko<sup>1</sup>

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<sup>1</sup>

3, 2<sup>nd</sup> Botkinsky passage, 125284, Moscow, Russia. E-mail: ms.bosieva@mail.ru<sup>1</sup>

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia<sup>2</sup>  
8/2, Trubetskaya Street, 119991, Moscow, Russia<sup>2</sup>

The City Clinical Oncological Hospital № 1 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia<sup>3</sup>  
18A, Zagorodnoye highway, 117152, Moscow, Russia<sup>3</sup>

## Abstract

**Background.** Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a standard of care for locally advanced breast cancer patients. One of the main advantages of NACT is the reduction of the tumor size and regression of lymph node metastasis. **The aim of the study** was to analyze the outcomes of breast-conserving surgery after NACT compared to adjuvant chemotherapy, including the examination of the width of resection margins and the frequency of re-operations, the volume of tissue removed and cosmetic outcomes. **Material and Methods.** We analyzed 1219 publications available from PubMed, Medline, Cochrane Library, 1057 of them did not meet the inclusion criteria, 162 publications were selected to cover all the following inclusion criteria: surgical margin status, frequency of re-operations, volume of tissue removed and cosmetic outcomes. Finally, 22 studies met fully specified criteria. **Results.** Studies included in this review demonstrated a different frequency of positive resection margins (2–39.8 %), reoperations (0–45.4 %), the volume of tissue removed (43.2–268 cm<sup>3</sup>), and the weight of the resected breast tissue (26.4–233 grams) after NACT. **Conclusion.** The data obtained showed a decrease in the frequency of positive resection margins and re-operations in patients who received NACT compared to patients who did not receive NACT (5–39.8 % versus 13.1–46 % and 0–45.4 % versus 0–76.5 %, respectively), as well as a decrease in the amount of the removed breast tissue without the negative effect on the frequency of resection margins, thus allowing minimization of the extent of surgery and improvement of cosmetic outcomes.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, breast-conserving surgery, margin status, volume of tissue removed, cosmetic outcomes.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения России, отмечается постоянная тенденция роста заболеваемости. В настоящее время в России ежегодно регистрируется более 70 000 новых случаев РМЖ. В 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [1].

Неоадьювантная лекарственная терапия (НАЛТ) в настоящее время широко применяется у больных операбельным РМЖ IIА–IIIС стадий по показаниям. Хотя значительного улучшения в безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с адьювантной лекарственной терапией (АЛТ) не наблюдается, но НАЛТ имеет свои преимущества [2–4]. Благодаря проведению НАЛТ происходит регрессия опухолевого узла и измененных регионарных лимфатических узлов, что позволяет конвертировать больных, являющихся кандидатами

на мастэктомии, в потенциальных кандидатов для органосохраняющего хирургического лечения [2, 3], а также избежать лимфодиссекции трех уровней или выполнить биопсию «сторожевого» лимфоузла. Этот факт является целью последних клинических исследований.

В работах, посвященных органосохраняющему хирургическому лечению с НАЛТ, сохранение ткани молочной железы ассоциируется с лучшими косметическими результатами и, соответственно, улучшением качества жизни больных [5–9]. В связи с этим проведение НАЛТ может улучшать эстетические результаты лечения благодаря снижению объема резецируемой ткани молочной железы [10–15]. Однако на данный момент недостаточно международных рекомендаций, указывающих на применение НАЛТ с целью уменьшения объема удаляемой ткани.

Два основных принципа, которыми должны руководствоваться хирурги при выполнении органосохраняющих операций (ОСО): достижение

негативных краев резекции и удовлетворительных косметических результатов настолько, насколько это представляется возможным. Положительные края резекции увеличивают риск рецидивирования и, таким образом, частоту ререзекций или мастэктомий [10–16].

За последние годы применение НАЛТ способствовало увеличению частоты полной резорбции опухолевого узла (pCR) при относительно неблагоприятных молекулярно-биологических типах РМЖ [17]. Однако достижение негативных краев резекции может быть особенно сложным после НАЛТ, так как строма молочной железы становится менее отечной, а резидуальные опухолевые клетки могут быть разбросаны по всему ложу опухоли [18, 19].

**Целью исследования** является анализ литературных данных по результатам ОСО после НАЛТ в сравнении с АЛТ, включающий изучение ширины краев резекции, частоту повторных операций, рецидивов, объема удаляемой ткани, эстетических результатов.

#### Материал и методы

Поиск литературных источников был осуществлен в системах PubMed, Medline, Cochrane Library, из которых получено 1219 оригинальных статей, из них 1057 после прочтения аннотаций были исключены вследствие несоответствия заранее установленным критериям, 162 статьи были изучены для определения наличия следующих критериев включения: состояние краев резекции, частота реопераций, объем удаляемой ткани и косметические результаты. В конечном итоге были отобраны 22 исследования, полностью соответствующих заданным критериям.

#### Состояние краев резекции и частота реопераций

Всего в данный систематический обзор включено 22 статьи, в которых были представлены данные по состоянию краев резекции и частоте реопераций (табл. 1) [21–41]. В 10 исследованиях описаны хирургические результаты лечения без предшествующей неoadъювантной лекарственной терапии [21–29].

Частота положительных краев резекции после НАЛТ составила 5–39,8 % по сравнению с 13,1–46 % без НАЛТ, что увеличивало частоту реопераций во второй группе – 0–45,4 % против 0–76,5 % соответственно. Довольно низкую частоту положительных краев резекции и реопераций после НАЛТ продемонстрировали 4 ретроспективных исследования [20–22]. В одном исследовании, включавшем 626 больных РМЖ после НАЛТ и 9 275 без НАЛТ, продемонстрирована высокая частота позитивных краев резекции (27,3 % против 16,4 %) и реопераций (9,1 % против 5,3 %) после НАЛТ [29]. В остальных исследованиях

значимой разницы между этими показателями не отмечено. В 12 исследованиях были представлены следующие результаты: частота позитивных краев резекции после НАЛТ с последующей ОСО составила 2–33,6 %, из которых в 0–12,4 % случаев выполнены ререзекции, а в 0,7–26,5 % – мастэктомии [30–41]. Установлено, что дольковый рак был ассоциирован с более высокой частотой положительных краев резекции в сравнении с протоковым (инвазивным неспецифическим) раком молочной железы [29, 32, 39]. Так, например, W. Truin et al. оценили частоту реопераций (мастэктомий) в зависимости от гистологического типа рака молочной железы. При дольковом раке данный показатель составил 26,5 %, а при инвазивном неспецифическом РМЖ – 4,7 % [39].

#### Объем резецируемой ткани и косметические результаты

Данные об объеме удаляемой ткани молочной железы у больных, которым выполнены ОСО после НАЛТ, представлены в 15 исследованиях: 2 когортных ретроспективных и 13 ретроспективных [21, 23, 24, 27, 29, 35, 36, 38, 40, 41, 42–44]. Средние объем и вес резецируемой ткани варьировали от 43,7 см<sup>3</sup> до 268 см<sup>3</sup> и от 26,4 г до 233 г соответственно.

В одном из исследований [21] проведен сравнительный анализ данных из проспективного рандомизированного исследования с результатами лечения больных РМЖ, которым выполнены ОСО после НАЛТ и АЛТ. Больные РМЖ cT1–3N0–2 были рандомизированы в зависимости от схем лекарственной терапии. Согласно результатам исследования при размере опухолевого узла cT1 статистически значимой разницы в объеме удаляемой ткани в зависимости от проводимого неoadъювантного или адъювантного лекарственного лечения не было (98 см<sup>3</sup> против 111 см<sup>3</sup>, p=0,51). Средний размер опухолевого узла при клинико-инструментальном обследовании составил 20 мм в группе НАЛТ и 15 мм в группе АЛТ соответственно (p=0,0055). При размерах опухолевого узла cT2 и cT3 объем удаляемой ткани был значительно ниже в группе больных, которым на первом этапе проведена НАЛТ (113 см<sup>3</sup> против 213 см<sup>3</sup>, p=0,0055) [21]. В 4 ретроспективных исследованиях, изучавших группы больных РМЖ, которым проводили НАЛТ или не проводили, продемонстрированы неоднородные результаты [23, 24, 27, 29].

С. Mazouni et al. описали результаты хирургического лечения 214 больных РМЖ после ОСО и 45 больных, которым выполнены онкопластические резекции (ОПР) после НАЛТ. Объем удаляемой ткани был ниже в первой группе ОСО по сравнению с ОПР (98 против 180 см<sup>3</sup>, p≤0,0001). В группе ОСО 14,5 % были недостаточно удовлетворены результатами лечения, 47,9 % умеренно удовлетворены и 37,6 % были очень довольны косметиче-

Таблица 1/Table 1

**Влияние неоадьювантного лекарственного лечения на размер опухолевого узла, степень лечебного патоморфоза и объем удаляемой ткани у больных раком молочной железы, по данным различных исследователей**

**Effect of neoadjuvant chemotherapy on the tumor size, pathological response grade, and the volume of tissue resected in breast cancer patients according to data of various studies**

Авторы, год/ Authors, year	Тип исследования и период времени/ Type of the study and study period	Исследуемые группы/ Study groups	ОСО после НАЛТ против ОСО на первом этапе, абс./ Number of BCS after NACH (abs)	Размер опухолевого узла (мм)/ Tumor size (mm)	pCR	Объем и вес удаляемой ткани/ Volume and weight of tissue removed	ОПР/ Onco- plastic resection
J.C. Boughey, 2006 [21]	Проспективное когортное/ Prospective cohort 1998–2005	НАЛТ vs в АЛТ/ NACH vs ACH	162 vs 101/ 162 vs 101	До НАЛТ: T1=20 мм vs 15 мм (p=0,0055); T2=34,5 мм vs 30 мм (p=0,143)/ Before NACT: T1=20 mm vs 15 mm (p=0.0055) T2=34.5 mm vs 30 mm (p=0.143)	–	T1: 98 vs 111 см <sup>3</sup> T2: 113 vs 213 см <sup>3</sup> (p=0,0043)/ T1: 98 vs 111 см <sup>3</sup> T2: 113 vs 213 см <sup>3</sup> (p=0.0043)	–
I.K. Komenaka, 2011 [23]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2002–2009	НАЛТ vs АЛТ/ NACH vs ACH	38 vs 68/ 38 vs 68	До НАЛТ 46 мм vs 33 мм/ Before NACH 46 vs 33 mm	–	143,6 vs 273,9 см <sup>3</sup> (p=0,003)/ 143.6 vs 273.9 cm <sup>3</sup> (p=0.003)	–
D.G. Tiezzi, 2008 [27]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 1990–2003	НАЛТ vs АЛТ/ NACH vs ACH	88 vs 191/ 88 vs 191	6 мм vs 19 мм (p=0,01)/ 6 mm vs 19 mm (p=0.01)	–	108 vs 78 см <sup>3</sup> (p=0,002)/ 108 vs 78 cm <sup>3</sup> (p=0.002)	–
H. Karanlik, 2015 [24]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2008–2011	НАЛТ и без НАЛТ/ NACH and without NACH	80 vs 116/ 80 vs 116	До НАЛТ: 38,4 мм vs 31,2 мм После НАЛТ: 17,3 мм vs 31,2 мм/ Before NACT: 38.4mm vs 31.2 mm After NACT: 17.3 mm vs 31.2 mm	37%	132,2 vs 158,1 см <sup>3</sup> (p=0,04)/ 132.2 vs 158.1 cm <sup>3</sup> (p=0.04)	–
J.H. Volders, 2016 [29]	Ретроспективное (национальная база данных)/ Retrospective (national database) 2012–2013	НАЛТ и без НАЛТ/ NACH and without NACH	626 vs 9276/ 626 vs 9276	–	17 %	50 против 46 см <sup>3</sup> / 50 vs 46 cm <sup>3</sup>	–
F. Peintiger, 2006 [42]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 1987–2002	–	109	До НАЛТ 35 мм/ Before NACH 35 mm	100 %	73,12 см <sup>3</sup> / cm <sup>3</sup>	–
Y.E. van Riet, 2010 [33]	Проспективное/ Prospective 2003–2008	–	47	До НАЛТ 34 мм После НАЛТ 8 мм/ Before NACT 34 mm after NACT 8 mm	40 %	107,25 см <sup>3</sup> / cm <sup>3</sup> / 38,61 г/g	–
M. Espinosa-Bravo, 2011 [43]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 1999–2009	Тату или красители/ Tattoos or dyes	149; 118 vs 31/ 149; 118 vs 31	До НАЛТ 31 мм против 32 мм/ Before NACH 31 mm vs 32 mm	53 % против 45 %	268 vs 143 см <sup>3</sup> / 268 vs 143 cm <sup>3</sup>	–
M. Donker, 2013 [36]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2007–2010	Установка локализационной иглы или радиоактивный <sup>125</sup> I/ Installation of a localization needle or radioactive <sup>125</sup> I	154; 214 vs 45/ 154; 214 vs 45	–	38 %	53 г vs 48 г/ 53 g vs 48 g	–

Окончание табл. 1/Endof table 1

C. Mazouni, 2013 [35]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2002–2010	ОСО или ОПС/ BCS or Reconstructive surgery	259; 214 vs 45/ 259; 214 vs 45	–	24,3 % vs 22,2 %	98 vs 180 см <sup>3</sup> (p≤0,0001)/ 98 vs 180 см <sup>3</sup> (p≤0,0001)	17,4%
M. Ramos, 2014 [38]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2008–2012	–	58	До НАЛТ 28,3 мм После НАЛТ 11,7 мм/ Before NACH 28.3 mm After NACH 11.7 mm	–	26,4 г/г	–
I.T. Rubio, 2016 [40]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2008–2012	Металлический проводник или интраоперационное УЗИ/ Metal wire or intraoperative ultrasound	213; 145 vs 69/ 213; 145 vs 69	До НАЛТ 24,5 мм vs 24,1 мм/ Before NACH 24.5 mm vs 24.1 mm	32,4 vs 43,4 %	54,18 vs 43,72 см <sup>3</sup> / 54.18 vs 43.72 cm <sup>3</sup>	–
A. Chauhan, 2016 [41]	Проспективное когортное/ Prospective cohort 2012–2014	ОСО или ОПС/ BCS or Reconstructive surgery	100; 43 vs 57/ 100; 43 vs 57	До НАЛТ 49 мм vs 53 мм После НАЛТ 23 мм vs 44 мм (p=0,04)/ Before NACH 49 mm vs 53 mm After NACH 23 mm vs 44 mm (p=0.04)	–	125,19 vs 187,54 см <sup>3</sup> / 125,19 vs 187,54 cm <sup>3</sup>	57 %
G.F Carrara, 2017 [44]	Ретроспективное когортное/ Retrospective cohort 2005–2012	–	98	До НАЛТ 52 мм/ Before NACH 52 mm	13,3 %	233 г	26,50 %

Таблица 2/Table 2

**Частота развития рецидива при полном патоморфологическом ответе pCR**  
**Frequency of recurrence in patients with pathological complete response (pCR)**

Исследование/ Study	pCR	Частота рецидивов/ Frequency of recurrences	Период наблюдения, мес/ Follow-up period (months)
Caudle, 2012	124 (20,8 %)	0,34 %	64
Bonadonna, 2002	7 (3,3 %)	1,52 %	60
Fastner, 2014	15 (14,0 %)	0,45 %	59
Noh, 2014	102 (39,2 %)	0,28 %	66
Shen, 2004	4 (12,1 %)	0,55 %	91
Cho, 2013	38 (30,6 %)	0,17 %	46
Jimbo, 2014	63 (32,5 %)	1,39 %	61
Yamazaki, 2015	56 (25,8 %)	2,16 %	84
Rouzier, 2001	28 (10,9 %)	0,42 %	67
McIntosh, 2003	18 (40,9 %)	0,47 %	62
Beriwal, 2006	37 (24,2 %)	0,74 %	60
Всего	492 (22,4 %)	0,59 %	В среднем 65,4/Average 65.4

Таблица 3/Table 3

**10-летняя частота рецидивов рака молочной железы при различных состояниях краев резекции, по данным международных онкологических центров**

**The 10-year recurrence rate in breast cancer patients with different status of surgical margins according to data of international cancer centers**

Международный онкологический центр/ International cancer centers	Число пациенток/ Number of patients	Негативные края резекции/ Negative resection margins	Закрытые края резекции/ Closed resection margins	Позитивные края резекции/ Positive resection margins
IGR	757	6 %	NA	14 %
FCCC	1262	7 %	14 %	12 %
Stanford	289	2 %	16 %	-
Tufts	498	2 %	2 %	15 %
Curie	257	1 %	32	24 %
Dutch	1753	6,9 %		12,2 %

скими результатами по сравнению с группой ОПП ( $p=0,52$ ) [35]. Н. Karanlik et al. описали результаты лечения 252 больных РМЖ сT2, которым выполнены ОСО в 2008–2011 гг. Объем резецируемой ткани был ниже у больных, которым проведена НАЛТ ( $158,1 \text{ см}^3$  против  $132,2 \text{ см}^3$ ,  $p=0,04$ ) [24]. Хорошие/отличные косметические результаты были отмечены после НАЛТ по сравнению с группой больных, которым не проводили НАЛТ (92 % против 80 %,  $p=0,03$ ).

Таким образом, нет доказательств, подтверждающих положительное влияние НАЛТ на частоту негативных краев резекции и, следовательно, снижение частоты реопераций. Это может быть связано с целым рядом факторов. Во-первых, недостаточное количество данных из проспективных, контролируемых исследований, сообщающих о результатах хирургического лечения. Во-вторых, предоперационная визуализация и оценка резидуальных опухолевых узлов значительно усложняются после уменьшения размеров опухоли. Как следствие, макроскопическая оценка нахождения резидуальной опухоли интраоперационно затруднена. Маркировка опухолевого узла после НАЛТ крайне важна для идентификации резидуальной опухоли или ложа опухоли и достижения чистоты краев резекции [34, 36, 37, 40].

Частота полного патоморфологического ответа (pCR) после НАЛТ значительно увеличилась в течение последних лет благодаря применению таргетной терапии у больных Her2/neu-позитивным РМЖ – с 12 до 40,4 % [27, 33, 35, 36, 40, 42–44]. Достижение негативных краев резекции в группе больных, которым выполнены ОСО после НАЛТ, является дискуссионным вопросом, особенно в случаях полной резорбции опухолевого узла. Одним из аргументов является возможность проведения дистанционной лучевой терапии для устранения микроскопических остаточных опухолевых клеток, что позволяет снизить частоту рецидивирования.

### **Частота рецидивов и безрецидивная выживаемость**

В 2018 г. проведено исследование J. Choi et al., целью которого был анализ взаимосвязи между шириной краев резекции после органосохраняющего лечения у пациенток, подвергшихся НАЛТ, с безрецидивной и общей выживаемостью. В исследование включено 382 больных РМЖ I–III стадии, средний возраст – 51 год, средний диаметр опухолевого узла – 3 см. Полный клинический ответ был достигнут у 105 (27,5 %). Положительные края резекции отмечены в 8 (2,1 %) случаях, края резекции  $\leq 1$  мм – в 65 (17,0 %), 1,1–2 мм – в 30 (7,9 %), 2 мм – в 174 (45,5 %) наблюдениях. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 85,5 %, общая выживаемость – 90,8 %. На основании проведенного исследования авторы

не отметили статистически значимой разницы между безрецидивной и общей выживаемостью при ширине краев резекции более и менее 2 мм. Также статистически значимых различий в этих показателях не было отмечено при ширине краев более и менее 1 мм соответственно [45].

Согласно систематическому обзору и мета-анализу, проведенному X. Li et al., в который были включены результаты 17 исследований (4 639 больных РМЖ), изучена зависимость безрецидивной выживаемости при полной патоморфологической резорбции (pCR) и при наличии резидуальных опухолевых узлов. Из 2 197 больных, которым выполнены ОСО после НАЛТ, частота рецидива составила 3,9 % (0–10,8 %) в группе pCR и 8,1 % (2,3–17,2 %) в группе больных с резидуальными опухолевыми узлами. Объединенные данные продемонстрировали, что больные, которые достигли pCR при ОСО после НАЛТ, имели значительно более низкие показатели частоты рецидивирования – суммарно 0,59 % (0,38–0,92 %) и, соответственно, лучше показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в данной группе – 0,47 % (0,26–0,83 %) (табл. 2) [46].

J.A. Albergo et al. в метаанализе изучили отдаленные результаты при ОСО после НАЛТ в сравнении с АЛТ у больных ранним РМЖ. Группа больных РМЖ, которым на первом этапе проведена НАЛТ, имели более высокую частоту ОСО (1504 (65 %) из 2320 против 1135 (49 %) из 2318, которым проведена лекарственная терапия в адъювантном режиме). Частота рецидивирования оказалась выше у больных, которым проведена НАЛТ (период наблюдения 15 лет): 21,4 % против 15,9 % после АЛТ, что выше на 5,5 % (2,4–8,6). Данный факт подтверждает отсутствие необходимости проведения НАЛТ больным ранним РМЖ, эффективность данного вида лечения выше в группе больных сT2–3N0–3M0 [47].

Полученные литературные данные указывают на прямо пропорциональную зависимость между частотой/наличием позитивного края резекции и частотой рецидивов. Так, D.G. Tiezzi et al. в 19,3 % случаев не выполняли ререзекцию при положительных или тесных краях резекции вследствие отказа или отсутствия показаний (прорастания опухоли в фасцию большой грудной мышцы), частота рецидивирования составила 11 % [27]. Таким образом, одним из основных факторов, влияющих на частоту развития рецидива, является положительный маргинальный статус (табл. 3) [48].

### **Заключение**

Одной из задач хирурга при выполнении ОСО после НАЛТ является достижение негативных краев резекции. Позитивные края резекции приводят не только к повышению частоты развития рецидивов, но и к увеличению частоты повторных операций, что является причиной неудовлетвори-

тельных косметических результатов и развития психоэмоционального стресса у больных. Многие ранее проводимые клинические исследования, посвященные неoadъювантной лекарственной терапии при РМЖ, как правило, были инициированы онкологами, которые в некоторой степени пренебрегали хирургическими результатами, что отражалось в отсутствии данных о ширине и состоянии краев резекции и объеме удаляемых тканей в рандомизированных контролируемых исследованиях [49]. Изученные литературные данные указывают на отсутствие влияния этапности лекарственного лечения на частоту рецидивирования, но свидетельствуют о снижении частоты позитивных

краев резекций и реопераций после проведенной НАЛТ у больных РМЖ с наличием показаний для данного вида лечения (частота позитивных краев резекции от 5 до 39,8 % после НАЛТ по сравнению с 13,1–46 % без НАЛТ, частота реопераций 0–45,4 % после НАЛТ против 0–76,5 % без НАЛТ), уменьшении объема удаляемой ткани молочной железы (при сТ2–3) без негативного влияния на чистоту краев резекции, что позволяет минимизировать объем хирургического вмешательства и улучшить косметические результаты органосохраняющего лечения вне зависимости от применения онкопластических методик.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. с. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Mieog J.S., van der Hage J.A., van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; 2007(2): CD005002. doi: 10.1002/14651858.CD005002.pub2.
3. Mittendorf E.A., Buchholz T.A., Tucker S.L., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Gonzalez-Angulo A.M., Bedrosian I., Babiera G.V., Hoffman K., Yi M., Ross M.I., Hortobagyi G.N., Hunt K.K. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg.* 2013; 257(2): 173–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182805c4a.
4. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Feb 2; 97(3): 188–94. doi: 10.1093/jnci/dji021.
5. Curran D., van Dongen J.P., Aaronson N.K., Kiebert G., Fentiman I.S., Mignolet F., Bartelink H. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG). *Eur J Cancer.* 1998 Feb; 34(3): 307–14. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00312-2.
6. Kim M.K., Kim T., Moon H.G., Jin U.S., Kim K., Kim J., Lee J.W., Kim J., Lee E., Yoo T.K., Noh D.Y., Minn K.W., Han W. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Mar; 41(3): 426–32. doi: 10.1016/j.ejso.2014.12.002.
7. Arndt V., Stegmaier C., Ziegler H., Brenner H. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Dec; 134(12): 1311–8. doi: 10.1007/s00432-008-0418-y.
8. Jaggi R., Li Y., Morrow M., Janz N., Alderman A., Graff J., Hamilton A., Katz S., Hawley S. Patient-reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction: Results of a Survey of Breast Cancer Survivors. *Ann Surg.* 2015 Jun; 261(6): 1198–206. doi: 10.1097/SLA.0000000000000908.
9. Markopoulos C., Tsaroucha A.K., Kouskos E., Mantas D., Antonopoulou Z., Karvelis S. Impact of breast cancer surgery on the self-esteem and sexual life of female patients. *J Int Med Res.* 2009 Jan-Feb; 37(1): 182–8. doi: 10.1177/147323000903700122.
10. Vrieling C., Collette L., Fourquet A., Hoogenraad W.J., Horiot J.H., Jager J.J., Pierart M., Poortmans P.M., Struikmans H., Maat B., Van Limbergen E., Bartelink H. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC ‘boost vs. no boost’ trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol.* 2000; 55(3): 219–32. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00210-3.
11. Imminck J.M., Putter H., Bartelink H., Cardoso J.S., Cardoso M.J., van der Hulst-Vijgen M.H.V., Noordijk E.M., Poortmans P.M., Rodenhuis C.C., Struikmans H. Long-term cosmetic changes after breast-conserving treatment of patients with stage I-II breast cancer and included in the EORTC ‘boost versus no boost’ trial. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23(10): 2591–98. doi: 10.1093/annonc/mds066.
12. Cochrane R.A., Valasiadou P., Wilson A.R., Al-Ghazal S.K., Macmillan R.D. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery

- correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg.* 2003 Dec; 90(12): 1505–9. doi: 10.1002/bjs.4344.
13. Taylor M.E., Perez C.A., Halverson K.J., Kuske R.R., Philpott G.W., Garcia D.M., Mortimer J.E., Myerson R.J., Radford D., Rush C. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Feb 15; 31(4): 753–64. doi: 10.1016/0360-3016(94)00480-3.
14. Hennigs A., Hartmann B., Rauch G., Golatta M., Tabatabai P., Domschke C., Schott S., Schütz F., Sohn C., Heil J. Long-term objective esthetic outcome after breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep; 153(2): 345–51. doi: 10.1007/s10549-015-3540-y.
15. Haloua M.H., Volders J.H., Krekel N.M., Lopes Cardozo A.M., de Roos W.K., de Widt-Levert L.M., van der Veen H., Rijna H., Bergers E., Jóźwiak K., Meijer S., van den Tol P. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves Cosmetic Outcomes and Patient Satisfaction: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (COBALT). *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(1): 30–7. doi: 10.1245/s10434-015-4906-4.
16. Parvez E., Cornacchi S.D., Hodgson N., Thoma A., Kong I., Foster G., Cheng J., Goldsmith C.H., Dao D., Lovrics P.J. A cosmesis outcome substudy in a prospective, randomized trial comparing radioguided seed localization with standard wire localization for nonpalpable, invasive, and in situ breast carcinomas. *Am J Surg.* 2014 Nov; 208(5): 711–8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.05.030.
17. King T.A., Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Jun; 12(6): 335–43. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.63.
18. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W.F., Boughey J.C., Coles C., Cirigliano G., Dixon J.M., Esserman L.J., Fastner G., Kuehn T., Peintinger F., von Minckwitz G., White J., Yang W., Badve S., Denkert C., MacGrogan G., Penault-Llorca F., Viale G., Cameron D.; Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015 Jul; 26(7): 1280–91. doi: 10.1093/annonc/mdv161.
19. Mukhtar R.A., Yau C., Rosen M., Tandon V.J.; I-SPY 1 TRIAL and ACIN 6657 Investigators, Hylton N., Esserman L.J. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACIN 6657). *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov; 20(12): 3823–30. doi: 10.1245/s10434-013-3038-y.
20. Howick J., Chalmers I., Glasziou P. The Oxford 2011 levels of evidence. *Oxford centre evidence-based medicine.* 2011. 11.
21. Boughey J.C., Peintinger F., Meric-Bernstam F., Perry A.C., Hunt K.K., Babiera G.V., Singletary S.E., Bedrosian I., Lucci A., Buzdar A.U., Pusztai L., Kuerer H.M. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg.* 2006 Sep; 244(3): 464–70. doi: 10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c.
22. Waljee J.F., Hu E.S., Newman L.A., Alderman A.K. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 May; 15(5): 1297–303. doi: 10.1245/s10434-007-9777-x.
23. Komenaka I.K., Hibbard M.L., Hsu C.H., Low B.G., Salganick J.A., Bouton M.E., Jha C. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer improves surgical outcomes in the community hospital setting. *Oncologist.* 2011; 16(6): 752–9. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0268.

24. Karanlik H., Ozgur I., Cabioglu N., Sen F., Erturk K., Kilic B., Onder S., Deniz M., Yavuz E., Aydiner A. Preoperative chemotherapy for T2 breast cancer is associated with improved surgical outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Sep; 41(9): 1226–33. doi: 10.1016/j.ejso.2015.06.003.
25. Christy C.J., Thorsteinsson D., Grube B.J., Black D., Abu-Khalaf M., Chung G.G., DiGiovanna M.P., Miller K., Higgins S.A., Weidhaas J., Harris L., Tavassoli F.A., Lannin D.R. Preoperative chemotherapy decreases the need for re-excision of breast cancers between 2 and 4 cm diameter. *Ann Surg Oncol.* 2009 Mar; 16(3): 697–702. doi: 10.1245/s10434-008-0268-5.
26. Kryh C.G., Pietersen C.A., Rahr H.B., Christensen R.D., Wamberg P., Laurrup M.D. Re-resection rates and risk characteristics following breast conserving surgery for breast cancer and carcinoma in situ: A single-centre study of 1575 consecutive cases. *Breast.* 2014; 23(6): 784–9. doi: 10.1016/j.breast.2014.08.011.
27. Tiezzi D.G., Andrade J.M., Marana H.R., Zola F.E., Peria F.M. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Aug; 34(8): 863–7. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.015.
28. Amabile M.I., Mazouni C., Guimond C., Sarfati B., Leymarie N., Cloutier A.S., Bentivegna E., Garbay J.R., Kolb F., Rimareix F. Factors Predictive of Re-excision After Oncoplastic Breast-conserving Surgery. *Anticancer Res.* 2015 Jul; 35(7): 4229–34.
29. Volders J.H., Haloua M.H., Krekel N.M., Negenborn V.L., Barbé E., Sietses C., Józwiak K., Meijer S., van den Tol M.P. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery: Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jul; 42(7): 986–93. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.252.
30. Sadetzki S., Oberman B., Zipple D., Kaufman B., Rizel S., Novikov I., Papa M.Z. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2005 Jun; 12(6): 480–7. doi: 10.1245/ASO.2005.07.021.
31. Fukutomi T. Clinical practice and outcome of breast-conserving treatment: the effectiveness of preoperative systemic chemotherapy. *Breast Cancer.* 2006; 13(2): 147–51. doi: 10.2325/jbcs.13.147.
32. Straver M.E., Rutgers E.J., Rodenhuis S., Linn S.C., Loo C.E., Wesseling J., Russell N.S., Oldenburg H.S., Antonini N., Vrancken Peeters M.T. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(9): 2411–8. doi: 10.1245/s10434-010-1008-1.
33. van Riet Y.E., Maaskant A.J., Creemers G.J., van Warmerdam L.J., Jansen F.H., van de Velde C.J., Rutten H.J., Nieuwenhuijzen G.A. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Feb; 36(2): 164–9. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.009.
34. Gobardhan P.D., de Wall L.L., van der Laan L., ten Tije A.J., van der Meer D.C., Tetteroo E., Poortmans P.M., Luiten E.J. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24(3): 668–73. doi: 10.1093/annonc/nds475.
35. Mazouni C., Naveau A., Kane A., Dunant A., Garbay J.R., Leymarie N., Sarfati B., Delaloge S., Rimareix F. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast.* 2013 Dec; 22(6): 1189–93. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.055.
36. Donker M., Drukker C.A., Valdés Olmos R.A., Rutgers E.J., Loo C.E., Sonke G.S., Wesseling J., Alderliesten T., Vrancken Peeters M.J. Guiding breast-conserving surgery in patients after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: a comparison of radioactive seed localization with the ROLL technique. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(8): 2569–75. doi: 10.1245/s10434-013-2921-x.
37. Gerber B., von Minckwitz G., Eidtmann H., Rezai M., Fasching P., Tesch H., Eggemann H., Schrader I., Kittel K., Hanusch C., Solbach C., Jackisch C., Kunz G., Blohmer J.U., Huober J., Hauschild M., Nekljudova V., Loibl S., Untch M. Surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab: results from the GeparQuinto study (GBG 44). *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug; 21(8): 2517–24. doi: 10.1245/s10434-014-3606-9.
38. Ramos M., Diez J.C., Ramos T., Ruano R., Sancho M., González-Orús J.M. Intraoperative ultrasound in conservative surgery for non-palpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Surg.* 2014; 12(6): 572–7. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.04.003.
39. Truin W., Vugts G., Roumen R.M., Maaskant-Braat A.J., Nieuwenhuijzen G.A., van der Heiden-van der Loo M., Tjan-Heijnen V.C., Voogd A.C. Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan; 23(1): 51–7. doi: 10.1245/s10434-015-4603-3.
40. Rubio I.T., Esgueva-Colmenarejo A., Espinosa-Bravo M., Salazar J.P., Miranda I., Peg V. Intraoperative Ultrasound-Guided Lumpectomy Versus Mammographic Wire Localization for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan; 23(1): 38–43. doi: 10.1245/s10434-015-4935-z.
41. Chauhan A., Sharma M.M., Kumar K. Evaluation of Surgical Outcomes of Oncoplasty Breast Surgery in Locally Advanced Breast Cancer and Comparison with Conventional Breast Conservation Surgery. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Dec; 7(4): 413–419. doi: 10.1007/s13193-016-0549-6.
42. Peintinger F., Symmans W.F., Gonzalez-Angulo A.M., Boughey J.C., Buzdar A.U., Yu T.K., Hunt K.K., Singletary S.E., Babiera G.V., Lucci A., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M. The safety of breast-conserving surgery in patients who achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2006 Sep 15; 107(6): 1248–54. doi: 10.1002/cncr.22111.
43. Espinosa-Bravo M., Sao Avilés A., Esgueva A., Córdoba O., Rodríguez J., Cortadellas T., Mendoza C., Salvador R., Xercavins J., Rubio I.T. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Dec; 37(12): 1038–43. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.136.
44. Carrara G.F., Scapulatempo-Neto C., Abrahão-Machado L.F., Brentani M.M., Nunes J.S., Folgueira M.A., Vieira R.A. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo).* 2017; 72(3): 134–42. doi: 10.6061/clinics/2017(03)02.
45. Choi J., Laws A., Hu J., Barry W., Golshan M., King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Nov; 25(12): 3541–3547. doi: 10.1245/s10434-018-6702-4.
46. Li X., Dai D., Chen B., Tang H., Wei W. Oncological outcome of complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2017 Nov 28; 15(1): 210. doi: 10.1186/s12957-017-1273-6.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19(1): 27–39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.
48. Зикиряходжаев А.Д., Волченко Н.Н., Рассказова Е.А., Ермошченкова М.В., Сухотко А.С., Фетисова Е.Ю. Оценка краев резекции при органосохраняющих операциях при раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; 4(5): 4–7. [Zikiryakhodjaev A.D., Volchenko N.N., Rasskazova E.A., Ermoshchenkova M.V., Sukhotko A.S., Fetisova E.Yu. Assessment of resection margins during organ-sparing surgery for breast cancer. *Oncology. Journal named after P. A. Hertsen.* 2015; 4(5): 4–7. (in Russian)].
49. Volders J.H., Negenborn V.L., Spronk P.E., Krekel N.M.A., Schoonmade L.J., Meijer S., Rubio I.T., van den Tol M.P. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy: a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb; 168(1): 1–12. doi: 10.1007/s10549-017-4598-5.

Поступила/Received 26.05.2020  
Принята в печать/Accepted 26.06.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Босиева Алана Руслановна**, аспирант 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: 1090-7281. ORCID: 0000-0003-0993-8866.

**Ермошченкова Мария Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая I онкологическим отделением, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения Москвы; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2557-7700. AuthorID (РИНЦ): 555225. ORCID: 0000-0002-4178-9592.

**Зикирходжаев Азизжон Дильшодович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 701248. SPIN-код: 8421-0364. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

**Волченко Надежда Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0421-4172.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Босиева Алана Руслановна**: разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, написание текста.

**Ермошченкова Мария Владимировна**: разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста.

**Зикирходжаев Азизжон Дильшодович**: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста.

**Волченко Надежда Николаевна**: разработка концепции и дизайна исследования.

#### *Финансирование*

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Alana R. Bosieva**, MD, Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, The Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0993-8866.

**Maria V. Ermoshchenkova**, MD, PhD, Head of the First Oncology Surgery Department of The City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Health Department; assistant professor of The Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4178-9592.

**Azizhon D. Zikiryakhodzhayev**, MD, DSc, The Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin; The Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia; Assistant professor of The Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7141-2502.

**Nadezhda N. Volchenko**, MD, DSc, Head of Oncomorphology Department of the Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0421-4172.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Alana R. Bosieva**: study conception and design, statistical analysis, writing of the manuscript.

**Maria V. Ermoshchenkova**: study conception and design, statistical analysis, text editing.

**Azizhon D. Zikiryakhodzhayev**: study conception and design, text editing.

**Nadezhda N. Volchenko**: study conception and design.

#### *Funding*

*This study required no funding.*

#### *Conflict of interests*

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

Для цитирования: *Солодкий В.А., Измайлов Т.Р., Полушкин П.В.* Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 127–135. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135

For citation: *Solodkiy V.A., Izmailov T.R., Polushkin P.V.* Comparison of the effectiveness of proton and photon therapy in patients with brain tumors. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 127–135. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОННОЙ И ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**В.А. Солодкий, Т.Р. Измайлов, П.В. Полушкин**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия  
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, 86. E-mail: ppolushkin.93@mail.ru

### Аннотация

Благодаря развитию молекулярной генетики стала более понятной роль лучевой терапии и химиотерапии в лечении пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Результатом этого является увеличение общей выживаемости у пациентов с данной патологией. По мере увеличения сроков выживаемости врачи чаще встречаются с проявлениями поздней лучевой токсичности, снижающими качество жизни у пациентов, прошедших лучевую терапию. В связи с этим остается актуальным вопрос о поиске оптимальных для пациентов методик лучевой терапии. Стандартным методом служит дистанционная фотонная лучевая терапия, однако, учитывая дозиметрические преимущества протонной терапии, её широкое применение потенциально может привести к увеличению общей выживаемости, уменьшению количества поздних лучевых осложнений и повышению качества жизни в постлучевом периоде. В данной работе приводятся некоторые сравнительные характеристики протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с глиомами различной степени злокачественности (WHO Grade I–IV). Так, приводятся особенности дозиметрического распределения протонов в тканях, приведены данные исследований, показывающих различия в выживаемости у пациентов, пролеченных фотонами, и пациентов, пролеченных протонами, а также раскрываются общие сведения о ранней и поздней лучевой токсичности, возникающей при лечении этими методами.

**Ключевые слова:** радиотерапия, протонная терапия, фотонная терапия, онкология, глиомы.

## COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF PROTON AND PHOTON THERAPY IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

**V.A. Solodkiy, T.R. Izmailov, P.V. Polushkin**

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia  
86, Profsoyuznaya str., 117997, Moscow, Russia. E-mail: ppolushkin.93@mail.ru

### Abstract

Owing to the development of molecular genetics, the role of radiation therapy and chemotherapy in treatment of patients with glioma (WHO Grade I–IV) has become more understandable. The overall survival among glioma patients has increased. As overall survival increases, oncologists are more likely to detect manifestations of late radiation toxicity that has a huge impact on Quality of Life in patients who have undergone radiation therapy in the past. In this regard, the question of finding more adequate radiation therapy techniques remains relevant. Photon radiation therapy is the standard method; however, considering dosimetric advantages of proton therapy over photon therapy, its widespread use can potentially lead to the increased overall survival, decreased number of late radiation-induced complications and improved quality of life in the post-radiation period. This article presents some comparative characteristics of proton and photon radiation therapy in patients with gliomas (WHO Grade I–IV). Dosimetry characteristics of protons in tissues were compared, data showing differences in survival of patients treated with photons versus patients treated with protons were

presented, and general information on early and late radiation-induced toxicity arising from the treatment by these methods was disclosed.

**Key words:** radiotherapy, proton therapy, photon therapy, oncology, gliomas.

## Введение

Первичные опухоли головного мозга (ПОГМ) являются довольно редкой патологией, но в то же время объединяют под общим названием множество самостоятельных заболеваний, отличающихся друг от друга по макро-, микроскопической картине и прогнозу [1]. Стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости ПОГМ в развитых индустриальных странах, согласно официальной статистике, наиболее высоки [2]. Опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) составляют приблизительно 1 % от всех вновь выявленных случаев онкологических заболеваний и 2 % от все случаев смерти от онкологических заболеваний в США [3, 4]. Значимая тенденция к возрастанию уровней заболеваемости опухолями ЦНС (С71–72) отмечена и в Российской Федерации. В период с 2000 по 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 3,2 на 100 тыс. населения до 4,2 на 100 тыс. Среднегодовой темп прироста опередил все другие основные локализации и составил 2,9 % [5]. Этот же период ознаменовался повсеместным внедрением магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, так что истинность этой тенденции необходимо тестировать последующим наблюдением.

Опухоли головного мозга встречаются в любом возрасте. Более того, в структуре заболеваемости детского населения опухоли головного мозга и других отделов нервной системы находятся на втором месте после злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [5]. Общая годовичная заболеваемость, стандартизованная по возрасту для пациентов с опухолями ЦНС низкой степени злокачественности в США, по данным CBTRUS, составляет 15,49 человека на 100 тыс. населения; для опухолей ЦНС высокой степени злокачественности (Grade III–IV) 7,15 человека на 100 тыс. населения, при этом известна связь этого показателя с полом, возрастом, расовой принадлежностью. Более высокие показатели заболеваемости связаны с женским полом, белокожим населением, возрастной группой старше 40 лет и от 1 до 4 лет у детей [3].

## Глиомы. Эпидемиология

Глиомы являются первичными (нейроэктодермальными) опухолями ЦНС, исходно возникающими из клеток глии. Глиомы составляют 26,6 % от всех опухолей головного мозга. Классифицируются глиомы на астроцитомы (включая глиобластомы), олигодендроглиомы, смешанные глиомы. В основном глиомы возникают в долях полушарий

головного мозга, однако небольшой процент может появляться в стволе головного мозга, мозжечке, спинном мозге [3].

Заболеваемость глиомами высокой степени злокачественности сильно варьирует в зависимости от географического положения. Так, наиболее высокие цифры заболеваемости отмечаются в Северной Европе [6]. В США ежегодно у около 20 тыс. взрослых диагностируются первичные глиомы. Глиомы высокой степени злокачественности (Grade III–IV) составляют 80 % от всех злокачественных опухолей ЦНС и более 95 % от общего количества выявляемых глиальных опухолей [3].

Клинические исходы варьируют и в основном зависят от WHO (World Health Organization) Grade гистологической классификации опухоли. Для глиом WHO Grade I общая 5-летняя выживаемость оценивается показателем более 95 % [7], в то время как медиана выживаемости для опухолей Grade IV измеряется месяцами [8]. Показатели общей выживаемости у пациентов с глиобластомой Grade IV составляют 37,4 % за год и 4,9 % за 5 лет. Отмечено, что одногодичная выживаемость несколько хуже у женщин – 35,8 %, в то время как у мужчин этот показатель приближается к 38,6 %. Показатели общей 5-летней выживаемости составляют 5 % и 4,9 % соответственно [9].

Снижение показателей общей выживаемости наблюдается у пациентов, чей возраст превышает 40 лет, и составляют 35,4 % за год и 3,8 % за 5 лет наблюдения. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются в группе пациентов от 15 до 39 лет и составляют 72,4 % за год и 22,1 % за 5 лет [9]. Опухоли ЦНС представляют собой наиболее распространенный тип солидных образований в детском возрасте. Самая высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга приходится на возрастную группу 0–4 года. Злокачественные глиомы составляют 6,5 % от всех интракраниальных новообразований в детском возрасте. Показатель общей 5-летней выживаемости у детей с глиомами высокой степени злокачественности не превышает 20 % [10].

Глиомы низкой степени злокачественности (Grade I–II) у детей составляют почти 40 % от всех новообразований головного мозга в детском возрасте. Основным гистологическим типом является пилоидная астроцитомы. Общая 5-летняя выживаемость у таких пациентов при своевременно оказанном хирургическом лечении выше 95 %.

Примерно в 10–20 % случаев глиомы поражают ствол головного мозга. У детей заболеваемость глиомами стволовой локализации составляет 3–4 на 100 тыс. населения в США. Выживаемость

таких пациентов также зависит от степени злокачественности глиомы. При высокозлокачественном гистологическом варианте опухоли одногодичная выживаемость составляет 41 %, 2-летняя – 15,3 %, 3-летняя – всего 7,3 % [11]. Особый интерес могут представлять пациенты со стволовым расположением глиом низкой степени злокачественности. Такие опухоли обладают медленным ростом, что обуславливает более благоприятный прогноз по сравнению с глиомами высокой степени злокачественности и потенциально лучший результат контроля над опухолью [12].

### Лечение глиом

При лечении глиом низкой степени злокачественности на первый план выходит хирургический метод. При тотальном удалении опухоли и гистологическом подтверждении степени злокачественности Grade I–II дальнейшее лечение не показано. При субтотальном удалении опухоли в качестве дальнейшей тактики часто рассматривается динамическое наблюдение либо проводят радиотерапию при наличии неврологического дефекта, значительного роста резидуальной опухоли. При лечении глиом высокой степени злокачественности (Grade III–IV) применяют комплексные схемы лечения [13].

Общепринята методика облучения глиом ЦНС с использованием медицинских линейных ускорителей электронов. Применяется режим классического фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр. Суммарная очаговая доза зависит от степени злокачественности глиом. Глиомы низкоклеточные Grade I–II облучаются до СОД 50,4–54 Гр, высокозлокачественные Grade III–IV – до СОД 60 Гр [13].

Достижения молекулярной генетики позволили идентифицировать дополнительные прогностические/предиктивные мутации и эпигенетические нарушения, такие как мутация изоцитрат дегидрогеназы (IDH), ко-делеция хромосомы 1p/19q и гиперметилирование O-4-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). Эти прогностические биомаркеры помогли лучше понять роль адьювантной лучевой терапии и химиотерапии для глиом WHO Grade II–IV [14–16]. Для пациентов с 1p/19q ко-делецией или IDH-мутантными глиомами WHO Grade III [17, 18] использование химиотерапии и радиотерапии в два раза увеличивает медиану общей выживаемости, по сравнению с лучевой терапией. Аналогично отдаленные результаты RTOG 9802 продемонстрировали, что добавление химиотерапии к лучевой терапии при лечении глиом WHO Grade II увеличивает медиану общей выживаемости с 7,3 до 13,3 года [15]. Ввиду того, что пациенты живут дольше, немаловажным становится такой фактор, как увеличение поздней токсичности. В частности, лучевая терапия может вызывать гипоталамо-гипофизарно аксиальную

дисфункцию, нейрокогнитивные изменения и увеличенный риск вторичных злокачественных новообразований [19].

### Протонная терапия

Радиотерапия протонами представляет собой альтернативу радиотерапии, основанной на использовании фотонов. Благодаря физико-дозиметрическим особенностям протонного излучения появилась возможность в значительной степени снизить лучевую нагрузку на близкорасположенные критические органы, тем самым улучшая качество жизни пациентов в дальнейшем [20]. Терапия протонами нашла широкое применение. Первоначально протонная терапия использовалась для лечения радиорезистентных опухолей, таких как хордома, меланома. По мере развития технологий показания к применению протонов расширились [21]. К перечню возможных локализаций добавились опухоли головы и шеи, опухоли ЦНС у детей и взрослых, рецидивные опухоли головного мозга, опухоли лёгких, печени, поджелудочной и предстательной желез [22].

При облучении пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, у которых 5-летняя выживаемость достигает высоких показателей [17, 23], возрастает частота возникновения поздних лучевых реакций, приводящих к нарушению нейрокогнитивных функций, слуха и зрения, что в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов [20]. Поэтому актуальным вопросом является возможность применения протонной терапии у таких пациентов.

Как и у взрослых, при наличии интракраниального новообразования у детей радиотерапия имеет большое значение с точки зрения возможности локального контроля и повышения общей выживаемости [24, 25]. При невозможности тотального удаления опухоли или остатке большого количества резидуальной опухолевой ткани в такой локализациях, как ствол мозга, следует рассмотреть мультимодальный подход к лечению [26, 27]. Преимущества комплексного подхода в терапии опухолей ЦНС заключаются в улучшении результатов лечения в детском возрасте. Однако в то же время существенной проблемой становится возникновение поздних постлучевых изменений в головном мозге и критических структурах, расположенных интракраниально. Результатами таких изменений являются нарушение нейрокогнитивной функции, проблемы в социальной адаптации, нейроэндокринные нарушения, сосудистые изменения в головном мозге и вторичные опухоли [28–30].

В ряде исследований [19, 26] были предприняты попытки продемонстрировать уменьшение риска развития поздних лучевых реакций у детей при облучении фотонами путем избирательности и выбора объема облучения с применением современных методик лучевой терапии. По данным

ряда исследований [31–33], протонная терапия благодаря своим дозиметрическим преимуществам способна уменьшить риск лучевой токсичности у данной группы пациентов.

### Дозиметрические преимущества

Протонный пучок с радиобиологической точки зрения представляет собой поток частиц с низкой линейной передачей энергии, схожей с таковой при фотонном излучении. Кроме того, относительная биологическая эффективность протонного излучения также схожа с фотонным излучением. Относительная биологическая эффективность представляет собой коэффициент, учитывающий отличие в биологических эффектах различных видов излучений при одной и той же дозе и определяется как отношение поглощенной дозы образцового рентгеновского излучения к поглощенной дозе рассматриваемого вида излучения, приводящих к одинаковому биологическому эффекту. Для протонного облучения рекомендовано значение относительного биологического эффекта, равное 1,1 [34–36].

Физико-дозиметрической особенностью протонной терапии, принципиально отличающей её от фотонной терапии, является феномен пика Брега. При протонной терапии используются заряженные частицы с определенной энергией, от которой зависит длина пробега протонов в тканях. Данная величина может быть отрегулирована для достижения нужной глубины таргетной цели [22]. Это связано с тем фактом, что энергия, потерянная частицами, обратно пропорциональна квадрату скорости этих частиц. Так, при замедлении протона незадолго до его полной остановки выделяется большое количество энергии. Это приводит к возрастанию дозы в конце пути частицы с последующим снижением, что позволяет избежать излишней дозовой нагрузки на здоровые ткани. В клиническом смысле это позволяет увеличить потенциальную пользу от лечения над потенциальным вредом (терапевтический выигрыш) при лечении первичных глиом, путем уменьшения облученного объема ткани мозга и других нецелевых тканей и структур. При глиомах избегание таких радиочувствительных структур, как гиппокамп [37], кора головного мозга [38], гипоталамо-гипофизарная ось [39], а также общее уменьшение объема облученного головного мозга может впоследствии уменьшить риск возникновения влияющих на качество жизни факторов: усталость, нейрокогнитивные функции, эндокринные нарушения.

В исследовании Nagabi et al. [31] продемонстрировано, что протонная терапия позволяет в целом уменьшить максимальные и интегральные дозы на критические органы, а также на области головного мозга, ответственные за нейрокогнитивные функции. При сравнении двух планов (РВТ и фотонов) при адекватном охвате планируемого объема терапевтической дозой наблюдается сни-

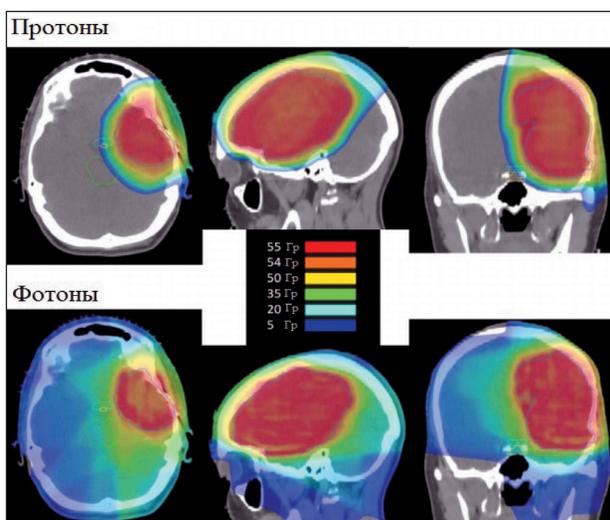


Рис. 1. Дозиметрические планы протонной и фотонной терапии при глиоме низкой степени злокачественности левой височной доли

Fig. 1. Dosimetric treatment planning for proton and photon therapy for low-grade glioma in the left temporal lobe

жение максимальной средней и интегральной доз в критических структурах головного мозга, тем самым достоверно снижая вероятность ухудшения качества жизни в будущем [31]. На рис. 1 представлено сравнение дозового распределения 3D-конформного плана при облучении фотонами и плана при облучении протонами у пациента с глиомой низкой степени злокачественности. Изоэффективные дозы были подведены к мишеням в обоих случаях, однако при протонной терапии меньшая доза подведена к нормальным тканям. Также представлено сравнение нагрузки на критические структуры при лечении протонами и фотонами (рис. 2). При сравнении двух планов, в случае протонной терапии, выявляется лучший охват дозой мишени облучения (рис. 3).

### Выживаемость

В исследовании J. Jhaver et al. продемонстрировано, что в целом протонная терапия ассоциирована с увеличением общей 5-летней выживаемости по сравнению с конвенциональной фотонной терапией у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade I–II) – 46,1 % против 35,5 % соответственно ( $p=0,009$ ). В то же время протонная терапия связана с повышением выживаемости при сравнении с такими методами фотонной терапии, как 3D – CRT и IMRT. В свою очередь, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности выраженных различий в показателях общей выживаемости не выявлено, это связано с относительно низкими показателями данных выживаемости у этой группы больных. Данное исследование было ассоциировано со снижением поздних лучевых реакций при лечении протонным пучком [33]. На рис. 4 представлены

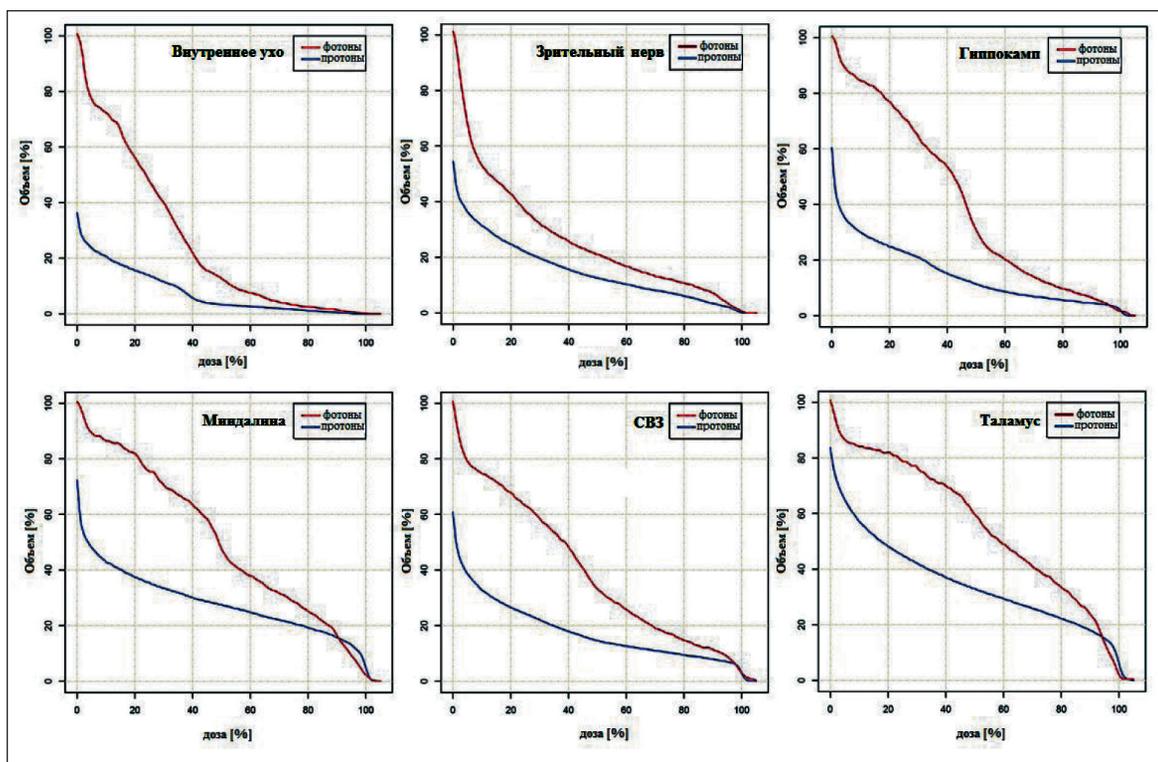


Рис. 2. Кумулятивные гистограммы доза – объем для парных органов риска, показывающие значительное уменьшение дозы при использовании протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией.

Примечание: СВЗ – субвентрикулярная зона

Fig. 2. Cumulative dose-volume histograms for paired organs at risk, showing significant dose reductions with proton therapy versus 3D-conformal radiation therapy. Note: SVZ – subventricular zone

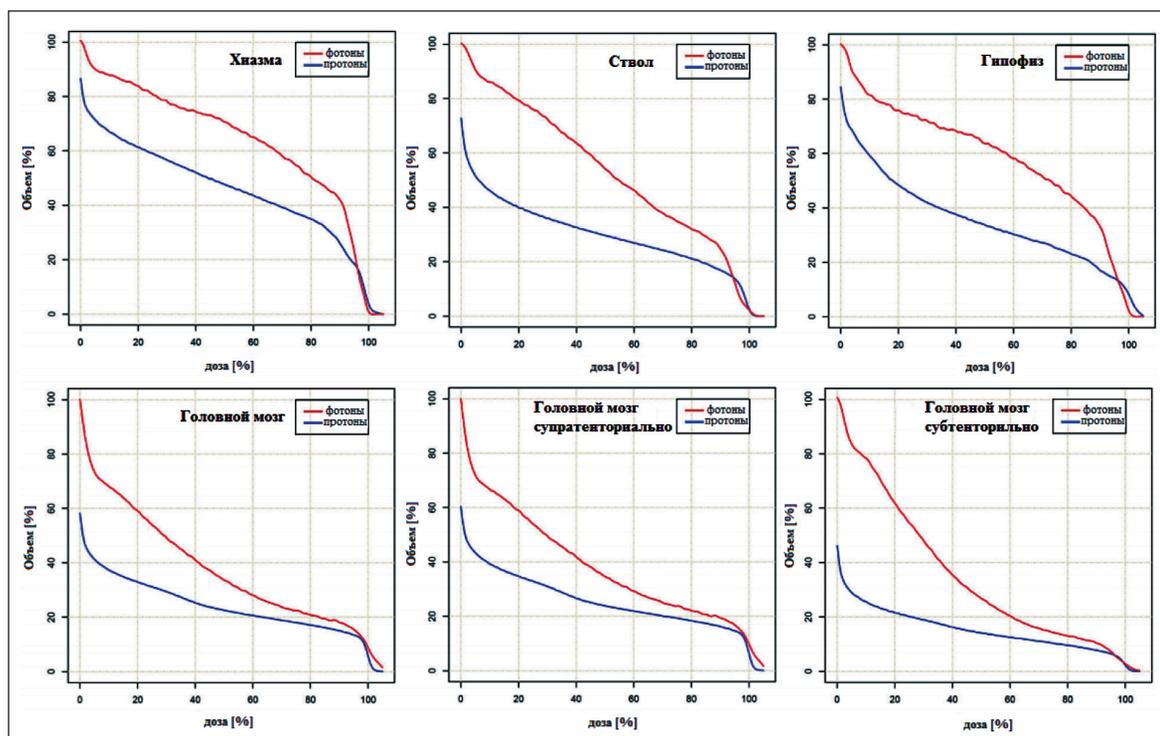


Рис. 3. Кумулятивная гистограмма доза – объем (DVH), сравнивающая охват мишени дозой для протонной и 3D-конформной методик

Fig. 3. Cumulative dose-volume histogram (DVH) comparing target dose coverage for proton and 3D-conformal techniques

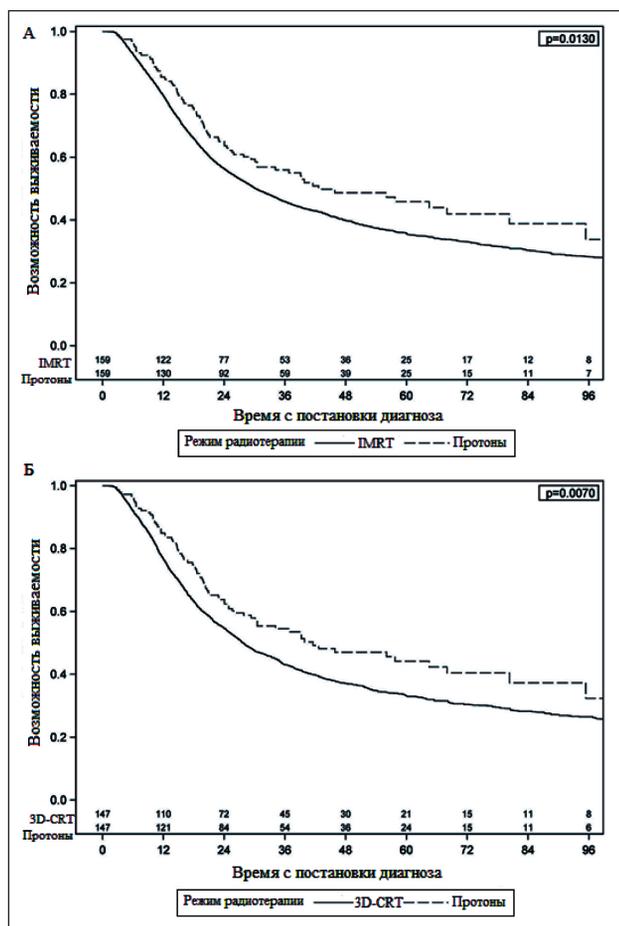


Рис. 4. Кривые Каплан–Мейера, сравнивающие протоны и 3D-конформные методики (IMRT, 3D-CRT)  
 Fig. 4. Kaplan–Meier curves comparing protons and 3D-conformal techniques (IMRT, 3D-CRT)

кривые Каплан–Мейера, отображающие различия в показателях общей выживаемости у пациентов после протонной и фотонной терапии. Тем не менее различия в показателях общей выживаемости могут быть сомнительными ввиду того, что пациенты, получавшие протонную терапию, могли иметь лучший изначальный status performance для включения в исследования, что связано с повышением выживаемости.

**Лучевая токсичность**

Выгода в уменьшении лучевой токсичности и снижении поздних лучевых реакций лимитирована для пациентов с глиомами высокой степени злокачественности ввиду низких показателей общей выживаемости по сравнению с больными с глиомами низкой степени злокачественности. Между тем стоит учесть такие ситуации, когда объем облучения прилежит вплотную к критическим структурам, например гиппокампу, миндалевидному телу. При протонной терапии в конце пробега частицы выпускается максимум энергии и возрастает линейная передача энергии, возникает риск попадания большой дозы на прилежащие структуры. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет подобные ситуации могут приводить к нейрокогнитивным расстройствам: потере памяти, снижению интеллекта и в общем – к снижению качества жизни и инвалидизации.

Н.А. Shih et al. проведено проспективное исследование, в котором оценивалась лучевая токсичность в процессе протонной терапии у 20 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности.

Таблица 1/Table 1

**Лучевые реакции, проявившиеся с момента начала лучевой терапии и в течение 3 мес после её окончания**

**Radiation-induced reactions at the beginning of radiation therapy and within 3 months after its completion**

Тип лучевой реакции/Type of radiation reaction	Количество реакций/Number of reactions		
	Grade I	Grade II	Grade III
Усталость/Fatigue	8	10	2
Эритема/Erythema	13	3	1
Головная боль/Headache	10	4	1
Судорожные припадки/Seizures	–	5	–
Изменение вкуса/обоняния/Change in taste/smell	1	2	–
Анорексия/Anorexia	1	1	–
Алопеция/Alopecia	17	–	–
Когнитивный дефицит/Cognitive deficits	1	–	–
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	4	–	–
Парестезия/Paresthesia	2	–	–
Головокружение/Dizziness	2	–	–
Тревожность/Anxiety	2	–	–
Бессонница/Insomnia	2	–	–
Двигательные нарушения/Movement disorders	2	–	–
Светобоязнь/Photophobia	1	–	–
Зуд/Itching	1	–	–

Таблица 2/Table 2

**Лучевые реакции через 3 мес после окончания лучевой терапии**  
**Radiation-induced reactions 3 months after the completion of radiation therapy**

Тип лучевой реакции/ Type of radiation reaction	Количество реакций/Number of reactions		
	Grade I	Grade II	Grade III
Усталость/Fatigue	10	4	3
Судорожные припадки/Seizures	–	3	1
Головная боль/Headache	12	3	–
Бессонница/Insomnia	3	–	–
Алопеция/Alopecia	11	1	–
Слух/Hearing	3	1	–
Звон в ушах/Tinnitus	–	1	–
Головокружение/шаткость/Dizziness	5	1	–
Парестезия/Paresthesia	2	–	–
Температурная чувствительность/Thermal sensitivity	3	–	–
Слабость/Weakness	5	–	–
Заикание/Stuttering	1	–	–
Тошнота, рвота/Nausea, vomiting	4	–	–
Анорекия/Anorexia	1	1	–
Изменение вкуса/обоняния/Change in taste/smell	1	–	–
Тревожность/Anxiety	2	–	–
Дизартрия/Dysarthria	1	–	–
Двигательные нарушения/Movement disorders	2	–	–
Потеря зрения/Loss of sight	1	–	–
Нарушение проприорецепции/Violation of proprioception	1	–	–

ственности, а также через 3 мес после неё [20]. В табл. 1, 2 представлены данные, характеризующие распространенность лучевых реакций в процессе и по окончании радиотерапевтического лечения протонами. Результаты исследования продемонстрировали небольшую распространенность острых лучевых реакций Grade III, а также тяжелых поздних реакций.

### Заключение

Уменьшение дозы радиации на здоровые ткани является одним из ключевых в радиотерапии. Способность уменьшать дозу радиации на здоровые ткани улучшилась с течением времени: от лечения целых долей или гемисфер головного мозга до

освоения компьютерной и магнитно-резонансной томографий (КТ и МРТ) для точного оконтуривания таргетных объемов и в итоге к ныне существующим стандартам IMRT, где модификация потока фотонов позволяет создавать улучшенное конформное распределение доз в объеме интереса и минимизировать дозу, подводимую к здоровым, прилежащим тканям. Дозиметрическое превосходство протонной терапии при лечении глиом являлось объектом многих исследований и неоднократно обсуждалось прежде, данные дозиметрии ассоциированы с клинически значимым уменьшением токсичности, однако потенциальная выгода в увеличении показателей общей выживаемости в настоящее время остается дискуссионной.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131(6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.П., Красильников А.В., Вальков М.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы). *Вестник российского научного центра рентгенодиагностики.* 2013; 13(1): 1–37. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.P., Krasilnikov A.V., Val'kov M.Yu. Epidemiology of primary brain tumors: (overview). *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2013; 13(1): 1–37. (in Russian)].
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.* 2017 Nov 6; 19(suppl\_5): v1v88. doi: 10.1093/neuonc/nox158.
- Seigel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017.* CA Cancer J Clin. 2017 Jan; 67(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. 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). М., 2019. 250 p. (in Russian)].
- Leece R., Xu J., Ostrom Q.T., Chen Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007. *Neuro Oncol.* 2017 Oct 19; 19(11): 1553–1564. doi: 10.1093/neuonc/nox091.
- Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R., Iturria N.L., Brown C.A., O'Neill B.P., Scheithauer B.W., Dinapoli R.P., Arusell R.M., Abrams R.A., Curran W.J., Shaw E.G.; North Central Cancer Treatment Group; Mayo Clinic. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15; 58(4): 1153–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.020.
- Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J.J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honnorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E.,

Ram Z. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Dec 15; 314(23): 2535–43. doi: 10.1001/jama.2015.16669.

9. Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2018 Aug; 36(3): 395–419. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.001.

10. Tamber M.S., Rutka J.T. Pediatric supratentorial high-grade gliomas. *Neurosurg Focus*. 2003 Feb 15; 14(2): e1. doi: 10.3171/foc.2003.14.2.2.

11. Hassan H., Pinches A., Picton S.V., Phillips R.S. Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2017; 135(1): 13–20. doi: 10.1007/s11060-017-2546-1.

12. Holzapfel J., Kandels D., Schmidt R., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., Krauss J., Kortmann R.D., Timmermann B., Thomale U.W., Albert M.H., Hernáiz Driever P., Witt O., Gnekow A.K. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma: Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer*. 2020 Jun 15; 146(12): 3385–3396. doi: 10.1002/ijc.32734.

13. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020; Version 3. doi: 10.6004/jnccn.2008.0037.

14. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352(10): 987–96. doi: 10.1056/NEJMoa043330.

15. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., Chakravarti A., Gilbert M.R., Barger G.R., Coons S., Ricci P., Bullard D., Brown P.D., Stelzer K., Brachman D., Suh J.H., Schultz C.J., Bahary J.P., Fisher B.J., Kim H., Murtha A.D., Bell E.H., Won M., Mehta M.P., Curran W.J.Jr. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14): 1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925.

16. Cairncross G., Wang M., Shaw E., Jenkins R., Brachman D., Buckner J., Fink K., Souhami L., Laperriere N., Curran W., Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 337–43. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2674.

17. Cairncross J.G., Wang M., Jenkins R.B., Shaw E.G., Giannini C., Brachman D.G., Buckner J.C., Fink K.L., Souhami L., Laperriere N.J., Huse J.T., Mehta M.P., Curran W.J.Jr. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10; 32(8): 783–90. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3726.

18. Erdem-Eraslan L., Gravendeel L.A., de Rooij J., Eilers P.H., Idbaih A., Spliet W.G., den Dunnen W.F., Teepen J.L., Wesseling P., Sillevs Smitt P.A., Kros J.M., Gorlia T., van den Bent M.J., French P.J. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 328–36. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1444.

19. Greenberger B.A., Pulsifer M.B., Ebb D.H., MacDonald S.M., Jones R.M., Butler W.E., Huang M.S., Marcus K.J., Oberg J.A., Tarbell N.J., Yock T.I. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1; 89(5): 1060–1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.

20. Shih H.A., Sherman J.C., Nachtigall L.B., Colvin M.K., Fullerton B.C., Daartz J., Winrich B.K., Batchelor T.T., Thornton L.T., Mancuso S.M., Saums M.K., Oh K.S., Curry W.T., Loeffler J.S., Yeap B.Y. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer*. 2015 May; 121(10): 1712–9. doi: 10.1002/cncr.29237.

21. Yuan T.Z., Zhan Z.J., Qian C.N. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Oct 22; 39(1): 61. doi: 10.1186/s40880-019-0407-3.

22. Mohan R., Grosshans D. Proton therapy – Present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Jan 15; 109: 26–44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.

23. Youland R.S., Schomas D.A., Brown P.D., Nwachukwu C., Buckner J.C., Giannini C., Parney I.F., Laack N.N. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol*. 2013 Aug; 15(8): 1102–10. doi: 10.1093/neuonc/not080.

24. Ashley D.M., Merchant T.E., Strother D., Zhou T., Duffner P., Burger P.C., Miller D.C., Lyon N., Bonner M.J., Msall M., Buxton A., Geyer R., Kun L.E., Coleman L., Pollack L.F. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children’s Oncology Group study P9934. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10; 30(26): 3181–6. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4341.

25. Geyer J.R., Spoto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R., Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T.; Children’s Cancer Group. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20; 23(30): 7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.

26. Merchant T.E., Kun L.E., Wu S., Xiong X., Sanford R.A., Boop F.A. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27(22): 3598–604. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9494.

27. Braunstein S., Raleigh D., Bindra R., Mueller S., Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. *J Neurooncol*. 2017 Sep; 134(3): 541–549. doi: 10.1007/s11060-017-2393-0.

28. Williams N.L., Rotondo R.L., Bradley J.A., Pincus D.W., Fort J.A., Wynn T., Morris C.G., Mendenhall N.P., Indelicato D.J. Late Effects After Radiotherapy for Childhood Low-grade Glioma. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(3): 307–312. doi: 10.1097/COC.0000000000000267.

29. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robinson L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009 May 10; 27(14): 2328–38. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1425.

30. Petr J., Platzek I., Hofheinz F., Mutsaerts H.J.M.M., Aslani I., van Osch M.J.P., Seidlitz A., Krukowski P., Gommlich A., Beuthien-Baumann B., Jentsch C., Maus J., Troost E.G.C., Baumann M., Krause M., van den Hoff J. Photon vs. proton radiochemotherapy: Effects on brain tissue volume and perfusion. *Radiother Oncol*. 2018; 128(1): 121–127. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.033.

31. Harrabi S.B., Bougatf N., Mohr A., Haberer T., Herfarth K., Combs S.E., Debus J., Adeberg S. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol*. 2016; 192(11): 759–69. doi: 10.1007/s00066-016-1005-9.

32. Amelio D., Lorentini S., Giri M., Meliàdò G., Fava G., Ravanelli D., Amichetti M. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) in Low-Grade Gliomas: A Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol*. 2013; 87(2): S253. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.658.

33. Jhaveri J., Cheng E., Tian S., Buchwald Z., Chowdhary M., Liu Y., Gillespie T.W., Olson J.J., Diaz A.Z., Voloschin A., Eaton B.R., Crocker I.R., McDonald M.W., Curran W.J., Patel K.R. Proton vs. Photon Radiation Therapy for Primary Gliomas: An Analysis of the National Cancer Data Base. *Front Oncol*. 2018 Nov 28; 8: 440. doi: 10.3389/fonc.2018.00440.

34. Климанов В.А., Галютудинова Ж.Ж., Забелин М.В. Протонная лучевая терапия: современное состояние и перспективы. Часть II. Радиобиологические и клинические аспекты. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019; 2(1): 5–20. [Klimanov V.A., Galjautdinova J.J., Zabelin M.V. Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects. Part 2. Radiobiological and clinical aspects. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; 2(1): 5–20. (in Russian)].

35. Delaney T.F. Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Radiat Res*. 2009; 171(6): 776.

36. Mizumoto M., Oshiro Y., Yamamoto T., Kohzuki H., Sakurai H. Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jul 15; 57(7): 343–355. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0003.

37. Pospisil P., Kazda T., Hynkova L., Bulik M., Dobiaskova M., Burkon P., Laack N.N., Slampa P., Jancalek R. Post-WBRT cognitive impairment and hippocampal neuronal depletion measured by in vivo metabolic MR spectroscopy: Results of prospective investigational study. *Radiother Oncol*. 2017 Mar; 122(3): 373–379. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.013.

38. Makale M.T., McDonald C.R., Hattangadi-Gluth J.A., Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan; 13(1): 52–64. doi: 10.1038/nrneuro.2016.185.

39. Taku N., Gurnell M., Burnet N., Jena R. Time Dependence of Radiation-induced Hypothalamic–Pituitary Axis Dysfunction in Adults Treated for Non-pituitary, Intracranial Neoplasms. *Clin Oncol*. 2017; 29(1): 34–41. doi: 10.1016/j.clon.2016.09.012

Поступила/Received 08.07.2019  
Принята в печать/Accepted 13.10.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Солодкий Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

**Измайлов Тимур Раисович**, доктор медицинских наук, заведующий дневным радиотерапевтическим стационаром клиники радиотерапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

**Полушкин Павел Владимирович**, ординатор второго года, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Солодкий Владимир Алексеевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Измайлов Тимур Раисович**: разработка концепции научной статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Полушкин Павел Владимирович**: обзор литературы, составление черновика рукописи.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir A. Solodky**, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology (Moscow, Russia).

**Timur R. Izmailov**, MD, DSc, Leading research scientist of the Laboratory of Radiation Therapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia).

**Pavel V. Polushkin**, 2<sup>nd</sup> year resident of radiation oncology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia).

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Vladimir A. Solodky**: critical review for important intellectual content.

**Timur R. Izmailov**: study conception, critical review for important intellectual content.

**Pavel V. Polushkin**: 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.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-136-140  
УДК: 616.342-089-076

Для цитирования: Райн В.Ю., Персидский М.А., Ионин В.П., Хадиева Е.Д. Редкая морфологическая находка после панкреатодуоденальной резекции. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 136–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-136-140

For citation: Rayn V.U., Persidskiy M.A., Ionin V.P., Khadieva E.D. A rare histological finding after pancreaticoduodenectomy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 136–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-136-140

## РЕДКАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ НАХОДКА ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

**В.Ю. Райн<sup>1,2</sup>, М.А. Персидский<sup>2</sup>, В.П. Ионин<sup>1</sup>, Е.Д. Хадиева<sup>2</sup>**

БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40. E-mail: raynvu@okbhmao.ru<sup>1</sup>  
БУ «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40<sup>2</sup>

### Аннотация

Представлен случай успешного хирургического лечения редкого сочетания трех злокачественных опухолей большого соска двенадцатиперстной кишки у пациентки 59 лет. Клиническая картина при поступлении включала боли в животе, тошноту и рвоту, потерю веса, повышение температуры тела, признаки механической желтухи. После обследования заподозрен рак большого дуоденального сосочка, в связи с чем выполнена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана из стационара на 17-е сут. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала в опухоли выявлено одновременное присутствие клеток умереннодифференцированной аденокарциномы (30 %) с участками мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы grade 3 (50 %) и плоскоклеточным ороговевающим раком grade 2 (не более 20 % от объема опухоли) с ростом от слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в головку поджелудочной железы без инвазии её капсулы, края резекции – интактны. Обнаружена экспрессия синаптофизина, хромогранина А и цитокератина 5/6. Размеры опухоли (диаметр – 2 см) и отсутствие признаков локорегионарного распространения позволили стадировать процесс как T2N0M0 стадия II, в связи с чем адъювантное лечение не проводилось. Через 6 мес при КТ-контроле выявлены 2 очага в печени. При биопсии одного из них гистологически и иммуногистохимически верифицирован метастаз нейроэндокринного рака. Проводится химиотерапия первой линии по схеме этопозид + цисплатин.

**Ключевые слова:** нейроэндокринный рак, плоскоклеточный рак большого дуоденального сосочка, аденокарцинома БДС, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, фатерова ампула.

## A RARE HISTOLOGICAL FINDING AFTER PANCREATODUODENECTOMY

**V.U. Rayn<sup>1,2</sup>, M.A. Persidskiy<sup>2</sup>, V.P. Ionin<sup>1</sup>, E.D. Khadieva<sup>2</sup>**

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia<sup>1</sup>  
40, Mira Street, 628011, Khanty-Mansiysk, Russia. E-mail: raynvu@okbhmao.ru<sup>1</sup>  
Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Khanty-Mansiysk, Russia<sup>2</sup>  
40, Kalinina Street, 628011, Khanty-Mansiysk, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

In this paper, we describe the case of successful surgical treatment of a rare combination of three malignant tumors of the major duodenal papilla in one patient. A 59-year-old woman presented with abdominal pain, fever, nausea, vomiting, weight loss and obstructive jaundice. After routine examination, the patient with suspected cancer of the major duodenal papilla underwent pylorus-sparing pancreatoduodenal resection. Final histology revealed a rare collision of three types of cancer in the major duodenal papilla invading the pancreatic head: moderately-differentiated adenocarcinoma (30 %), moderately differentiated squamous cell carcinoma (20 %) and poorly differentiated small cell neuroendocrine cancer (50 %), surgical resection margins were intact. Immunohistochemical analysis revealed positivity for synaptophysin, chromogranin A and cytokeratin 5/6. The tumor diameter of 2 cm and the absence of signs of locoregional spread allowed the process to be staged as T2N0M0, so the patient did not receive any adjuvant treatment. Follow-up CT performed 6 months later showed two lesions in the liver, and biopsy of one of them was performed. Metastasis of neuroendocrine cancer was histologically and immunohistochemically verified. She started first-line chemotherapy with etoposide + cisplatin.

**Key words:** neuroendocrine cancer, squamous cell carcinoma of major duodenal papilla, adenocarcinoma ampulla of Vater, pancreaticoduodenectomy, pylorus preserving, major duodenal papilla.

## Введение

При гистологическом исследовании операционного материала, полученного после панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу злокачественных новообразований (ЗНО) билиопанкреатодуоденальной зоны, наиболее частым гистологическим вариантом опухолей является аденокарцинома. При данных ЗНО 40–60 % приходится на головку поджелудочной железы, 10–20 % обнаруживаются в фатеровой ампуле, 10 % составляет железистый рак дистального отдела холедоха и 5–10 % – рак двенадцатиперстной кишки [1]. Подавляющее большинство ЗНО в большом дуоденальном сосочке (БДС) представлено аденокарциномой, затем по частоте следует аденоплоскоклеточный рак [2, 3], плоскоклеточный рак встречается крайне редко [1, 4]. Нейроэндокринный рак с локализацией в БДС составляет не более 2–5 % [4–7]. Анализ литературы по базам данных MEDLINE и PubMed позволил обнаружить лишь одно описание сочетания нейроэндокринного и плоскоклеточного рака с локализацией в фатеровой ампуле [8]. В связи с редкостью патологии приводим данное клиническое наблюдение.

Больная, 59 лет, поступила в хирургическое отделение с жалобами на боли в верхних отделах живота, периодическое повышение температуры тела, тошноту и рвоту, снижение массы тела, пожелтение склер и кожи и обесцвечивание кала. При лабораторном исследовании выявлена прямая гипербилирубинемия: общий и прямой билирубин – 101 и 63 мкмоль/л соответственно. Уровень СА 19–9 при поступлении был в пределах референтных значений – 16,4 U/ml. По данным КТ брюшной полости и фиброэзофагогастроскопии заподозрен рак большого дуоденального сосочка, в связи с чем была выполнена панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника. Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана из стационара на 17-е сут после операции под наблюдение онколога по месту жительства.

*По данным гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала морфологическая природа опухоли описывается следующим образом: злокачественное новообразование большого дуоденального соска – аденокарцинома умеренной степени дифференцировки grade 2 (30 %) с участками мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы grade 3 (50 %) и плоскоклеточным ороговевающим раком grade 2 (не более 20 % от объема опухоли) с ростом от слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в головку поджелудочной железы без инвазии её капсулы (рис. 1, 2).*

*Проведено иммуногистохимическое исследование панелью антител: CK 5/6 (D5/16B4), CK 8/18 (B22.1, B23.1), Chromogranin A (LK2H10), Synaptophysin (MRQ-40). Мелкоклеточный компонент опухоли экспрессирует в цитоплазме синаптофизин – слабо/умеренная цитоплазматическая реакция в виде зернистости при полном отсутствии экспрессии данного маркера в крупных клетках плоскоклеточного компонента опухоли (рис. 3). Отмечается выраженная диффузная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD56 в клетках нейроэндокринного компонента (рис. 4). Диффузная слабовыраженная экспрессия хромогранина А наблюдается только в островках Лангерганса поджелудочной железы. При оценке индекса пролиферативной активности экспрессия Ki67 определялась в 95–98 % опухолевых клеток нейроэндокринной части (рис. 5). Атипичный плоскоклеточный компонент обладает яркой мембранно-цитоплазматической экспрессией цитокератина 5/6 в отличие от нейроэндокринного компонента опухоли (рис. 6).*

*В разных микропрепаратах оценка процентного содержания компонентов опухоли была различна, в окончательном морфологическом заключении был представлен усредненный, полуколичественный анализ долевого составляющего 3 видов карцином в одном макроскопическом узле.*

Хирургические края резекции – интактны. Диаметр опухолевого узла 2 см и отсутствие признаков локорегионарного распространения позволили стадировать процесс как T2N0M0 (II стадия). Адьювантного лечения пациентка не получала. При контрольном обследовании через 6 мес по данным

КТ выявлено 2 очага в печени. При биопсии одного из них гистологически и иммуногистохимически верифицирован метастаз нейроэндокринного рака большого дуоденального соска. В качестве первой линии химиотерапии рекомендован платиносодержащий режим.

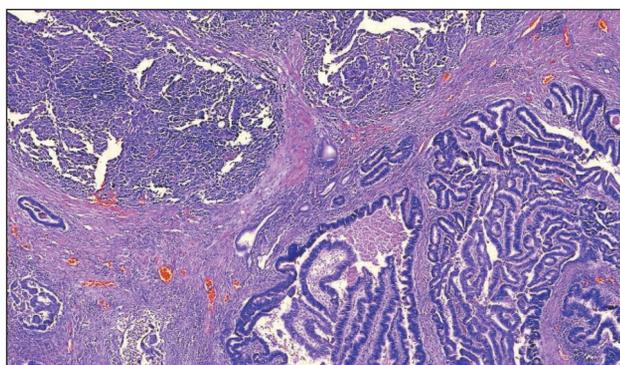


Рис. 1. Микрофото. Аденокарцинома в сочетании с мелко-клеточным нейроэндокринным раком и мелкими островками плоскоклеточной дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином, ×50  
 Fig. 1. Microphotograph. Tumor of the major duodenal papilla consisting of foci of adenocarcinoma and poorly differentiated neuroendocrine cancer. Routine hematoxylin and eosin staining, ×50

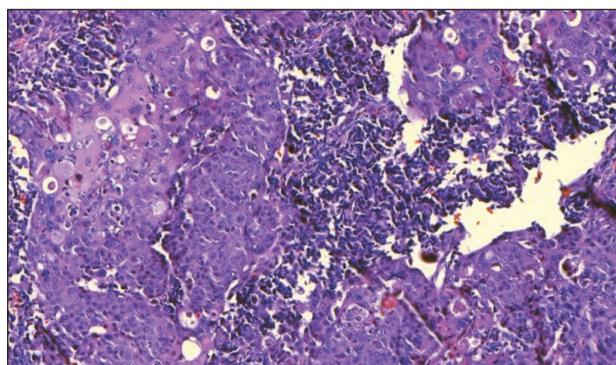


Рис. 2. Микрофото. Островки плоскоклеточной дифференцировки среди мелкоклеточного нейроэндокринного рака. Окраска гематоксилином и эозином, ×200  
 Fig. 2. Microphotograph. Foci of squamous cell carcinoma among neuroendocrine cancer cells. Routine hematoxylin and eosin staining, ×200

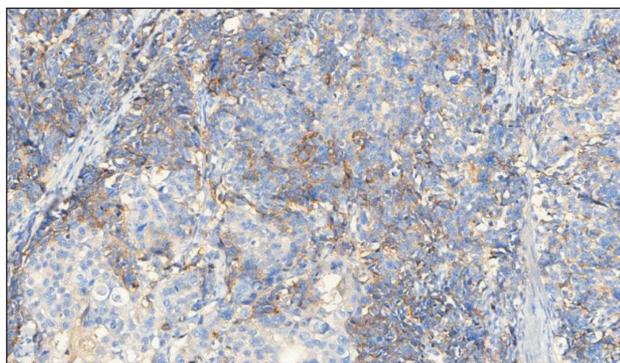


Рис. 3. Микрофото. ИГХ-исследование с синаптофизинном, ×200  
 Fig. 3. Microphotograph. IHC with synaptophysin, ×200

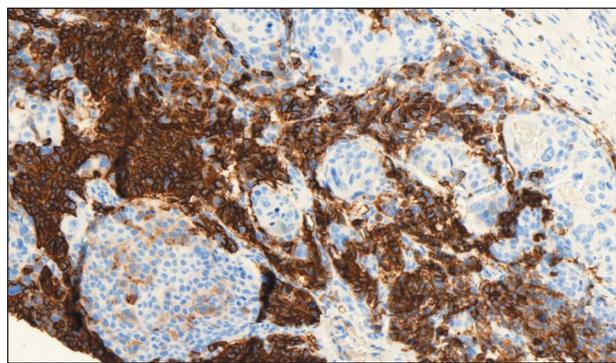


Рис. 4. Микрофото. ИГХ-исследование с CD56 (выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия в нейроэндокринном компоненте), ×200  
 Fig. 4. Microphotograph. IHC with CD56, ×200

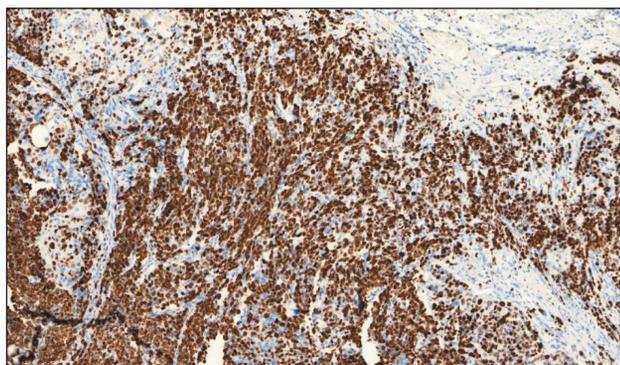


Рис. 5. Микрофото. ИГХ-исследование с Ki67: 95–98 % в клетках нейроэндокринной карциномы), ×200  
 Fig. 5. Microphotograph. IHC with Ki67, ×200

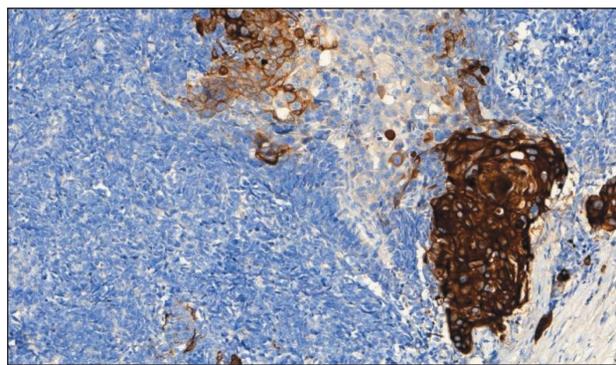


Рис. 6. Микрофото. ИГХ-исследование с цитокератином 5/6, ×200  
 Fig. 6. Microphotograph. IHC with cytokeratin 5/6, ×200

## Обсуждение

Плоскоклеточный и низкодифференцированный нейроэндокринный рак периапулярной локализации обнаруживают различия в биологических свойствах по сравнению с аденокарциномой этой же зоны. Отмечена сильная корреляция показателей общей выживаемости больных и медианы без прогрессирования с гистологическим вариантом, гормональной активностью и локализацией первичной опухоли [9, 10]. Большинство авторов наряду с редкостью патологии отмечают более агрессивное течение заболевания при наличии плоскоклеточного компонента и нейроэндокрин-

ных опухолей низкой дифференцировки в ЗНО периапулярной зоны [1, 2, 4, 8, 9, 11–14]. По данным литературы, в качестве лечения выполняется стандартное хирургическое вмешательство в объеме панкреатодуоденальной резекции в различных модификациях независимо от локализации опухоли, а также ее морфологического и иммуногистохимического варианта [2, 11, 12, 14–16]. Необходимы накопление клинического материала и эпидемиологических данных, а также исследования онкогенеза с целью получения представлений о течении микст-неоплазий БДС и определения оптимальной тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Balci B., Calik B., Karadeniz T., Sahin H., Ugurlu L., Aydin C. Primary squamous cell carcinoma of the ampulla of Vater: a case report. *Surg Case Rep*. 2016 Dec; 2(1): 2. doi: 10.1186/s40792-016-0130-0.
2. Hoshimoto S., Aiura K., Shito M., Kakefuda T., Sugiura H. Adenosquamous carcinoma of the ampulla of Vater: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2015 Sep 29; 13: 287. doi: 10.1186/s12957-015-0709-0.
3. Arita K., Masuda T., Tanaka H., Kubochi M., Moriya Y., Fukumoto K., Shinobi T., Yoshino H., Ishizu H. An autopsy case report of adenosquamous cell carcinoma of the duodenal papilla with multiple liver and lung metastases. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2013 Sep; 110(9): 1649–56.
4. Sunose Y., Ogawa T., Itoh H., Andoh T., Tomizawa N., Tanaka T., Sakamoto I., Arakawa K., Ikeya T., Takeyoshi I. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of vater with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma components. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(3): 434–9. doi: 10.1093/jjco/hyq186.
5. Albores-Saavedra J., Hart A., Chablé-Montero F., Henson D.E. Carcinoids and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of vater: a comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program—a population based study. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Nov; 134(11): 1692–6. doi: 10.1043/2009-0697-OAR.1.
6. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Klimstra D. Malignant epithelial tumors of the ampulla. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. *Atlas of Tumor Pathology*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC. 2000; 290–293 p.
7. Карпов О.Э., Маады А.С., Алексеев К.И., Левчук А.Л., Стенянюк И.В., Плотницкий А.В., Судилова В.В. Нейроэндокринная опухоль большого дуоденального сосочка. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; 9(4): 125–127. [Karpov O.E., Maady A.S., Alekseev K.I., Levchuk A.L., Stenyanyuk I.V., Plotnitskii A.V., Sudilovskaya V.V. Neuroendocrine tumors of the major duodenal papilla. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2014. 9(4): 125–127. (in Russian)].
8. Sugawara G., Yamaguchi A., Isogai M., Watanabe Y., Kaneoka Y., Suzuki M. Small cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater with foci of squamous differentiation: a case report. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004; 11(1): 56–60. doi: 10.1007/s00534-002-0840-5.
9. Поддубная И.В., Каприн А.Д., Лядов В.К. Классификация опухолей TNM. 8-я редакция. Руководство и атлас. Том I: Опухоли торако-абдоминальной локализации. М., 2019. 424 с. [Poddubnaya I.V., Kaprin A.D., Lyadov V.K. Classification of TNM tumors. 8th edition. Manual and Atlas. Vol. I: Tumors of the thoraco-abdominal localization. Moscow, 2019. 424 p. (in Russian)].
10. ОREL Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова К.В., Орлова Р.В., Трифанов В.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; #3s2 (9): 486–497. [Orel N.F., Artamonova E.V., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V., Emelyanova G.S., Lyubimova N.V., Markovich A.A., Orlova K.V., Orlova R.V., Trifanov V.S. Practical recommendations for drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, pancreas and other localizations. Malignant tumors. Practical advice from RUSSCO. 2019; #3s2 (9): 486–497. (in Russian)].
11. Bolanaki H., Giatromanolaki A., Sivridis E., Karayiannakis A.J. Primary squamous cell carcinoma of the ampulla of Vater. *JOP*. 2014 Jan; 15(1): 42–5. doi: 10.6092/1590-8577/1649. PMID: 24413783.
12. Selvakumar E., Rajendran S., Balachandran T.G., Kannan D.G., Jeswanth S., Ravichandran P., Surendran R. Neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic evaluation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008 Aug; 7(4): 422–5.
13. Suzuki S., Tanaka S., Hayashi T., Harada N., Suzuki M., Hanyu F., Ban S. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13(5): 450–3. doi: 10.1007/s00534-005-1093-x.
14. Liu S.H., Tsay S.H. Coexistence of large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Chin Med Assoc*. 2008 Oct; 71(10): 536–40. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70164-3.
15. Sato T., Yamamoto K., Ouchi A., Imaoka Y., Tokumura H., Matsushiro T. Undifferentiated carcinoma of the duodenal ampulla. *J Gastroenterol*. 1995 Aug; 30(4): 517–9. doi: 10.1007/BF02347570.
16. Yamamoto Y., Watanabe Y., Horiuchi A., Yoshida M., Yukumi S., Sato K., Nakagawa H., Sugishita H., Ishida N., Ishikawa M., Ishikawa K., Kawachi K. Adenoendocrine carcinoma of the accessory papilla of the duodenum: report of a case. *Surg Today*. 2009; 39(5): 425–9. doi: 10.1007/s00595-008-3874-8.

Поступила/Received 27.02.2020  
Принята в печать/Accepted 5.10.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Райн Василиса Юрьевна**, врач-хирург хирургического отделения № 2, Окружная клиническая больница; врач-онколог консультативно-диагностической поликлиники, Окружной онкологический центр; старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (г. Ханты-Мансийск, Россия). E-mail: raynvu@okbhmao.ru. SPIN-код: 9455-8350. ORCID: 0000-0003-2406-0000.

**Персидский Михаил Александрович**, врач-патологоанатом, отделение патологической анатомии, Окружная клиническая больница (г. Ханты-Мансийск, Россия). SPIN-код: 5643-9546.

**Ионин Владимир Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (г. Ханты-Мансийск, Россия).

**Хадиева Елена Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологической анатомии, Окружная клиническая больница (г. Ханты-Мансийск, Россия).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Райн Василиса Юрьевна:** разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание черновика рукописи.

**Персидский Михаил Александрович:** литературный обзор, сбор и обработка материала.

**Ионин Владимир Петрович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Хадиева Елена Дмитриевна:** литературный обзор, сбор и обработка материала.

**Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Благодарности**

*Авторы выражают благодарность пациентке за согласие на публикацию материалов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Vasilisa Y. Rayn**, MD, Surgeon, Surgery Department, № 2, District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra (Khanty-Mansiysk, Russia). ORCID: 0000-0003-2406-0000.

**Mikhail A. Persidskiy**, MD, Pathologist, Department of Pathology, District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra (Khanty-Mansiysk, Russia).

**Vladimir P. Ionin**, MD, DSc, Professor, Head of Department for General and Faculty Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk, Russia).

**Elena D. Khadieva**, MD, Phd, Pathologist, Head of Department of Pathology, District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra (Khanty-Mansiysk, Russia).

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Vasilisa Y. Rayn:** study conception and design, statistical data analysis, writing of the manuscript.

**Mikhail A. Persidskiy:** data collection and interpretation.

**Vladimir P. Ionin:** study supervision, critical review of the manuscript for important intellectual content.

**Elena D. Khadieva:** data collection and interpretation.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

**Acknowledgments**

*The authors are grateful to the patient for her consent to publish the materials.*

Для цитирования: Альмяшев А.З., Ульянкина Р.А., Скопин П.И., Ивашин А.А., Мохаммед А.А. Первичная Т-клеточная экстранодальная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, дебютировавшая с осложнений. Анализ двух собственных клинических наблюдений и причин их неблагоприятного исхода. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 141–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-141-148

For citation: *Almyashev A.Z., Ulyankina R.A., Skopin P.I., Ivashin A.A., Mohammed A.A.* Primary enteropathy-associated T-cell extranodal lymphoma debuting with complications. Analysis of two case reports and the reasons for their unfavorable outcome. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(2): 141–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-141-148

## ПЕРВИЧНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЛИМФОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЭНТЕРОПАТИЕЙ, ДЕБЮТИРОВАВШАЯ С ОСЛОЖНЕНИЙ. АНАЛИЗ ДВУХ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ПРИЧИН ИХ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

**А.З. Альмяшев, Р.А. Ульянкина, П.И. Скопин, А.А. Ивашин, А.А. Мохаммед**

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия  
Россия, 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, 26.

E-mail: a.iwashin2017@yandex.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Т-клеточные лимфомы с преимущественным поражением тонкой и/или толстой кишки относятся к категории редких и обычно крайне агрессивных по клиническому течению злокачественных неходжкинских лимфом. Выделяют два типа Т-клеточных лимфом с преимущественным поражением тонкой кишки: Т-клеточная лимфома, ассоциированная с аутоиммунной энтеропатией, и спорадическая мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома. **Описание.** Представлены 2 истории болезни женщин 63 и 50 лет с редкой формой первичной периферической экстранодальной Т-клеточной лимфомы CD20- и CD30-негативной, ассоциированной с энтеропатией. Оба случая осложнялись перфорацией опухоли тонкой кишки и диагностированы при плановом послеоперационном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании. **Заключение.** Поздняя диагностика, множественный характер поражения, осложнения и быстрое прогрессирование процесса привели к неблагоприятному исходу – гибели пациенток.

**Ключевые слова:** Т-клеточная лимфома, ассоциированная с аутоиммунной энтеропатией, диагностика, лечение, исход.

## PRIMARY ENTEROPATHY-ASSOCIATED T-CELL EXTRNODAL LYMPHOMA DEBUTING WITH COMPLICATIONS. ANALYSIS OF TWO CASE REPORTS AND THE REASONS FOR THEIR UNFAVORABLE OUTCOME

**A.Z. Almyashev, R.A. Ulyankina, P.I. Skopin, A.A. Ivashin, A.A. Mohammed**

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia  
26, Ulyanov Street, Saransk, 430032, Republic of Mordovia, Russia.

E-mail: a.iwashin2017@yandex.ru

## Abstract

**Background.** T-cell lymphoma with small and/or large bowel perforation is classified as a rare and extremely aggressive malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL). There are two types of T-cell lymphomas: enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) and monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL). The most common site of involvement is the small intestine. **Case presentation.** A 63-year-old woman and a 50-year-old woman presented with a rare form of primary peripheral T-cell extranodal enteropathy-associated lymphoma (EATL) positive for CD20 and CD30. Postoperative histological and immunohistochemical examinations of the small intestine resection specimens revealed intestinal perforation. **Conclusion.** The delay in diagnosis, multiple lesions, complications, and the rapid disease progression ultimately led to the death of the patients.

**Key words:** T-cell lymphoma associated with autoimmune enteropathy, diagnosis, treatment, outcome.

## Введение

Т-клеточные лимфомы с преимущественным поражением тонкой и/или толстой кишки относятся к категории редких и обычно крайне агрессивных по клиническому течению злокачественных неходжкинских лимфом (ЗНХЛ). Преимущественно поражаются лица старше 60–70 лет. По одним данным, чаще заболевают мужчины, по другим источникам, значительных гендерных отличий нет [1, 2]. В клинической картине преобладают симптомы хронической диареи, боли в животе, похудание, повышение температуры тела, кишечные кровотечения, реже наблюдаются пальпируемая в брюшной полости опухоль, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

Частота ЗНХЛ составляет от 0,5 до 1 случая на 1 млн населения в год. Описаны дебюты заболевания в виде острой перфорации стенки тонкой кишки в зоне опухоли или желтухи, обусловленной множественными метастазами в печень [1, 2]. Классификация Т-клеточных лимфом с преимущественным поражением тонкой кишки претерпела изменения (ВОЗ, 2008, 2017) [3]. На основании морфологии, иммуногистохимических особенностей и генетического профиля в качестве самостоятельных нозологических вариантов рассматриваются Т-клеточная лимфома, ассоциированная с аутоиммунной энтеропатией (ЭАТЛ), которая преобладает среди пациентов западных стран, преимущественно в европейской популяции и протекает с рефрактерной целиакией (глутеновая энтеропатия), встречается в 80–90 % случаев, и спорадическая мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (МЭИТЛ), характерная для азиатской популяции больных, при которой клинических проявлений целиакии (синдрома мальабсорбции) нет, встречается в 10–20 %.

ЭАТЛ – это опухоль из интраэпителиальных Т-лимфоцитов с преимущественным поражением тонкой кишки, отличается агрессивным течением и плохим прогнозом. При макроскопическом описании обычно обнаруживают многочисленные «инфильтраты» и бляшки в слизистой оболочке кишки с изъязвлением, реже стриктуры и узлы

с экзофитным внутрипросветным ростом. Часто поражены брыжейка и регионарные лимфатические узлы. Гистологически ЭАТЛ представляет собой полиморфный пролиферативный процесс с наличием большого количества крупных клеток с округлыми или неправильной формы ядрами, часто везикулярного типа и хорошо выраженными ядрышками. Цитоплазма опухолевых клеток довольно широкая, бледно окрашенная. Характерно возникновение распространенных зон некроза, обнаруживается значительная примесь клеток реактивного происхождения (Т-лимфоциты, гистиоциты, эозинофильные лейкоциты). Опухолевые лимфоидные клетки, обычно CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-/+, CD56- и CD103+, экспрессируют цитотоксические молекулы (ТIA-1, гранзим В, перфорин). Варианты крупноклеточного строения почти всегда CD30+. МЭИТЛ не имеет определенной связи с целиакией. Эта лимфома чаще поражает тощую кишку, чем подвздошную, но встречается и в желудке (5 % случаев) [3]. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет 3,4–6 мес, общая выживаемость – 7,1–10 мес. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования колеблется в пределах 3,2–8 %, общая 5-летняя выживаемость – 19,7–20 % [4]. В связи с редкостью патологии приводим два клинических наблюдения.

*Клинический пример № 1*

*Пациентка, 63 лет, обратилась 27.06.11 в ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Мордовия (ГБУЗ РМ РОД) с жалобами на умеренные боли в животе. Обследована в плановом порядке в Лечебно-диагностическом центре, г. Пенза, где при МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (22.06.11) в пузырно-маточном пространстве справа была выявлена солидно-кистозная опухоль.*

*Поставлен диагноз опухоль правого яичника. 01.07.11 в гинекологическом отделении ГБУЗ РМ РОД в плановом порядке проведена лапаротомия. При ревизии брюшной полости выявлены множественные очаги: мягкотканые опухоли подвздошной кишки (дистальная – в 10–15 см от*

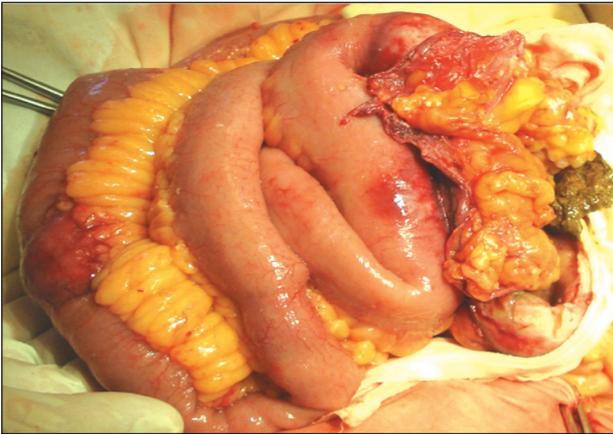


Рис. 1. Интрамуральные опухоли подвздошной кишки с инвазией серозной оболочки и перфорацией одной из петель кишки с образованием околокишечного абсцесса  
Fig. 1. Intramural ileum tumors with serosal involvement and perforation of one of them, and perienteric abscess

баугиниевой заслонки), проксимальная опухоль (на 70 см выше) с распадом, прикрытой перфорацией (рис. 1) и образованием околокишечного абсцесса, фиксированного к дну и задней стенке мочевого пузыря. Произведена резекция сегмента подвздошной кишки, длиной 80–90 см, сформирован ручной однорядный илеотрансверзоанастомоз по типу «конец в бок», биопсия мезентериального лимфоузла, смыв с брюшной полости, полости мочевого пузыря на цитологию, дренирование брюшной полости.

При плановом морфологическом исследовании, по результатам светооптической микроскопии (препараты с окраской гематоксилином и эозином) больше данных за диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ) тонкой кишки. В лимфоузлах – явления реактивной гиперплазии. Блоки направлены на иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Клинический диагноз: экстранодальная ЗНХЛ (ДВККЛ с многоочаговым трансмуральным поражением тонкой кишки и перфорацией кишечной стенки) по Ann-Arbor IVB ст. и II ER ст. по Lugano.

При ИГХ-исследовании в ООД г. Пензы в стенке кишки выявлена диффузная инфильтрация (в боль-

шей степени выраженная в слизистой оболочке) клетками среднего и крупного размера с округлым ядром и довольно обильной светлой цитоплазмой, опухолевые клетки проникают в эпителий крипт, на фоне клеток воспаления встречаются единичные фолликулярные структуры. В клетках видна диффузная экспрессия CD3, в большей части клеток – экспрессия CD43, в незначительной части – экспрессия bcl2, в единичных клетках – CD30, экспрессия цитокератинов в эпителии желез. Экспрессия Ki67 – 30 %. Заключение: периферическая Т-клеточная ЗНХЛ энтеропатического типа (ассоциированного с энтеропатией) тонкой кишки (рис. 2–8).

Послеоперационный период протекал без осложнений. С 19.08.11 по 1.11.11 проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме СНОР (циклофосфан – 1,2 г, доксорубицин – 80 мг, винкристин – 2 мг). Через 6 мес после операции и через 3 мес после 4-го курса полихимиотерапии пациентка скончалась. Вскрытие не проводилось. Анализ медицинской документации показал, что предположительная причина смерти – полиорганная недостаточность.

#### Клинический пример № 2

Пациентка, 50 лет, поступила с жалобами на жидкий стул до 5 раз в сутки, тошноту, периодическую рвоту, схваткообразные боли в животе, отсутствие аппетита, потерю веса до 25 кг. Больной себя считает около полугода, амбулаторно лечилась у гастроэнтеролога по поводу синдрома раздраженной кишки. 25.10.19 госпитализирована в МРЦКБ с явлениями хронической тонкокишечной обтурационной непроходимости. 31.10.19 выполнена резекция тощей кишки по поводу стенозирующей опухоли на уровне 30 см от связки Трейца. С 13.12.19 получала симптоматическое лечение по месту жительства.

В ГБУЗ РМ РОД доставлена по экстренным показаниям через 2 мес после операции. По данным рентгенографии органов брюшной полости (13.12.19): петли толстой и тонкой кишки расширены, заполнены жидкостью с горизонтальными

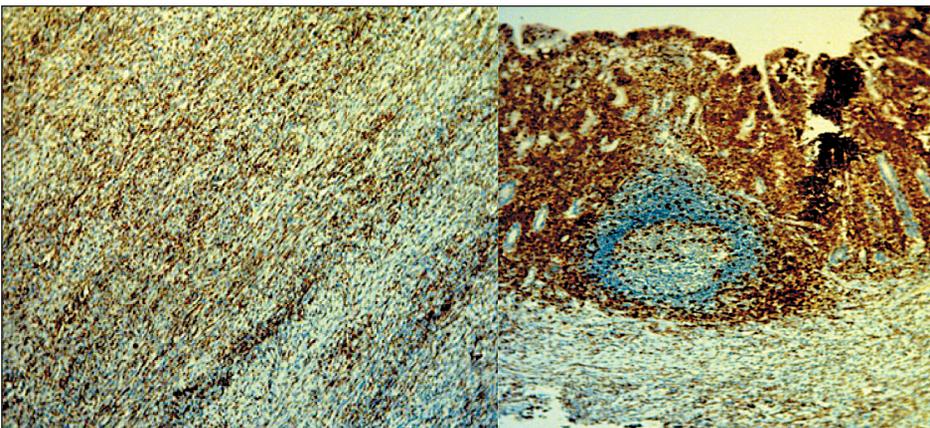


Рис. 2. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. CD3 «+», инфильтрация слизистой подвздошной кишки Т-лимфоцитами с атрофией ворсин. В центре препарата лимфоидный фолликул, ×10  
Fig. 2. Microphoto. Immunohistochemical study. CD3 «+», Infiltration of the ileum T lymphocytes with villous atrophy. In the center of the drug is a lymphoid follicle, ×10

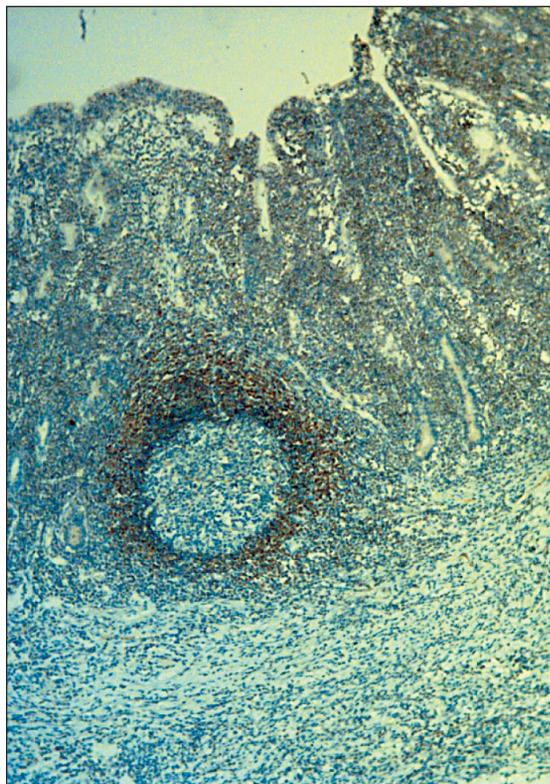


Рис. 3. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Слизистая тонкой кишки: bcl2, слабая экспрессия в единичных клетках,  $\times 10$

Fig. 3. Microphoto. Immunohistochemical study. Mucosa of the small intestine: bcl2, weak expression in single cells,  $\times 10$

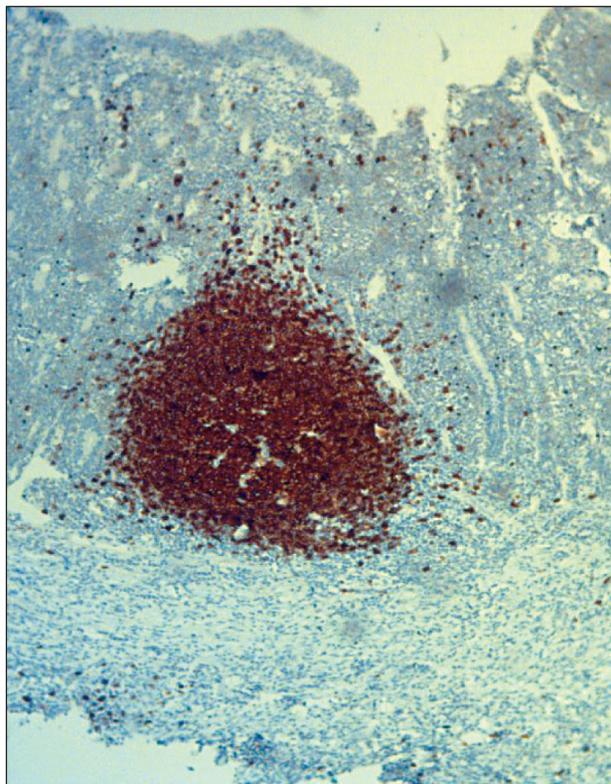


Рис. 4. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Слизистая подвздошной кишки: CD 20 – слабая экспрессия, в центре лимфоидный фолликул CD 20 «+»,  $\times 10$

Fig. 4. Microphoto. Immunohistochemical study. Mucosal ileum: CD 20 – weak expression, in the center of the lymphoid follicle CD 20 «+»,  $\times 10$

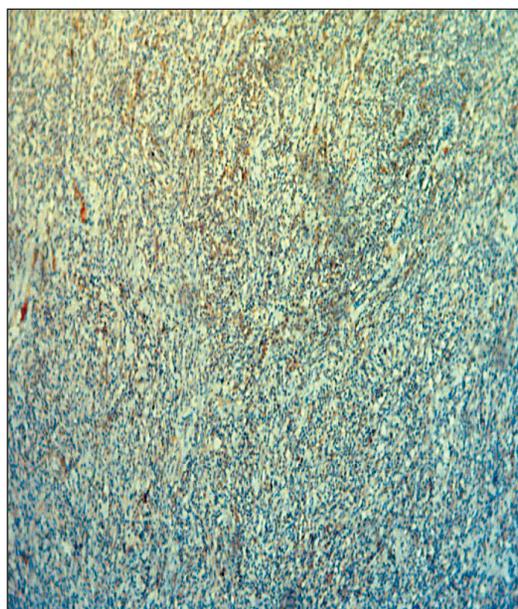


Рис. 5. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. CD 30 «», незначительная часть клеток «+»,  $\times 10$

Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemical study. CD 30 «», a small part of the cells «+»,  $\times 10$

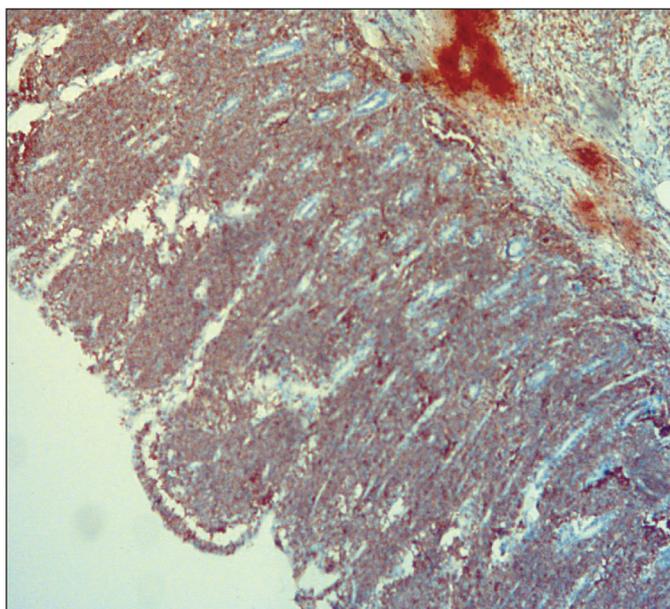


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. CD 43 экспрессия в большей части клеток слизистой тонкой кишки,  $\times 10$

Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemical study. CD 43 expression in most of the cells of the small intestine,  $\times 10$

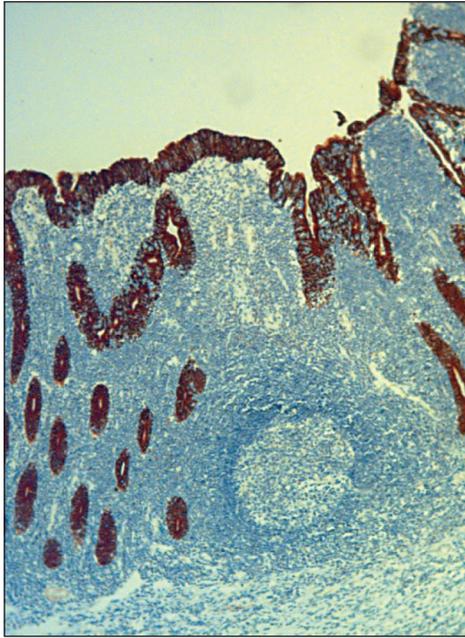


Рис. 7. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Панцитокератины «». Экспрессия цитокератина в эпителии тонкокишечных желез,  $\times 10$   
 Fig. 7. Microphoto. Immunohistochemical study. Pancytokeratins «». Expression of cytokeratin in the epithelium of the small intestine, magnification  $\times 10$

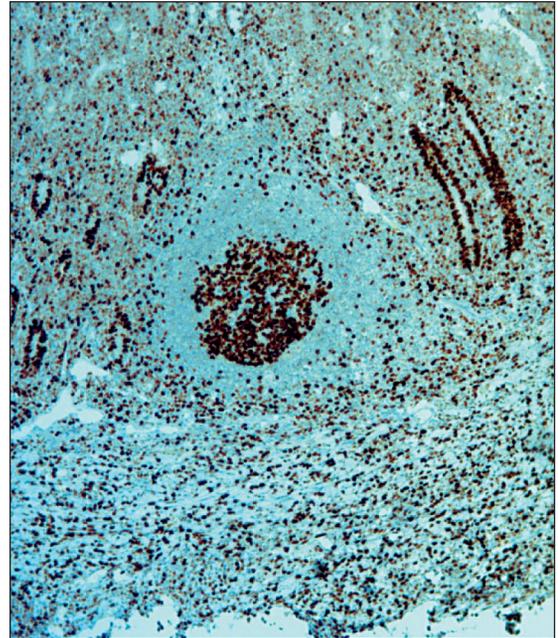


Рис. 8. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Ki67 в опухолевых клетках – 30 %,  $\times 10$   
 Fig. 8. Microphoto. Immunohistochemical study. Ki67 in tumor cells – 30 %,  $\times 10$

уровнями в ободочной кишке. При рентгенографии грудной клетки признаки хронического бронхита, единичные кальцинаты легких, участки пневмосклероза. Запрошены и пересмотрены гистологические препараты резецированной тонкой кишки: больше данных за неходжкинскую лимфому. Препараты направлены в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан для консультации и иммуногистохимического исследования.

Консилиумом онкологов (№ 247, 20.12.19) выставлен предварительный диагноз: лимфома тонкой кишки II ER ст. Решено госпитализировать пациентку в хирургическое отделение и по жизненным показаниям начать курс ПХТ. 23.12.19 состояние больной резко ухудшилось, появилась клиника перфорации полого органа. По экстренным показаниям проведена лапаротомия, при которой выявлена перфорация купола слепой кишки у основания червеобразного отростка, выполнена резекция купола слепой кишки и участка терминального отдела подвздошной кишки, формирование концевых асцендо- и илеостомы, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде проводилась комплексная антибактериальная и противовоспалительная интенсивная терапия, плазматрансфузии и трансфузия тромбоконцентрата по поводу индуцированной панцитопении.

По результатам иммуногистохимического исследования (30.12.19): материал представлен

многочисленными фрагментами опухоли, которые инфильтрируют всю толщину стенки кишки. Поверхность кишки некротизирована, слизистая оболочка не прослеживается. Инфильтрат имеет диффузный характер и образован клетками с плеоморфными гиперхромными ядрами, небольшими ядрышками и светлой цитоплазмой. Имеется примесь гистиоцитов и эозинофилов. В большинстве опухолевых клеток обнаружена экспрессия CD7, CD43 и CD5, экспрессия CD3, CD20, циклина D1, CD34, MPO, S100 отсутствует. CD30 маркирует лишь единичные опухолевые клетки. Заключение: Т-клеточная лимфома, ассоциированной с энтеропатией.

При плановом гистологическом исследовании операционного материала в ГБУЗ РМ РОД, г. Саранск (№ 13364–74): в области перфорации кишечной стенки – картина злокачественной неходжкинской лимфомы с диффузным инфильтративным ростом, вовлечением червеобразного отростка и регионарных лимфоузлов, слизистая оболочка с участками изъязвления и некроза, в отдельных полях зрения во всю толщину.

Несмотря на проводимую терапию, состояние прогрессивно ухудшалось, 06.01.20 при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности наступила смерть больной. Заключительный диагноз: первичная экстранодальная Т-клеточная лимфома по Ann-Arbor IV B ст. и II I ER ст. по Lugano (многоочаговое трансмуральное поражение с перфорацией кишечной стенки купола слепой

кишки), ассоциированная с энтеропатией, осложненная диффузным фибринозным перитонитом. Вскрытие не проводилось.

### Обсуждение

Органы желудочно-кишечного тракта – наиболее частая (30–40 %) локализация экстранодальных ЗНХЛ, достигающая 4–20 % от всех лимфом у человека. При этом желудок является наиболее частой зоной поражения первичными экстранодальными лимфомами, составляя 50–60 % случаев [5]. Значительно реже поражаются другие органы. Критически важное значение при первичных Т-клеточных экстранодальных лимфомах с поражением тонкой кишки, ассоциированных с энтеропатией, имеет поздняя диагностика процесса, определяющая неудовлетворительные исходы лечения и высокую летальность. Ошибки связаны с редкостью данной патологии, отсутствием стандартизированных клинических протоколов и рекомендаций.

Впервые сочетание лимфомы и целиакии описано в 1937 г. N.H. Fairley, F.P. Mackie. Позже, P.G. Isaacson et al. установили их Т-клеточную природу (1983, 1985). Термин Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, предложен в 1986 г. С. O'Farrelly [2]. В литературе встречаются единичные публикации, где представлено большое число пациентов с данной патологией. При анализе национальной базы данных Нидерландов с января 2000 г. по декабрь 2006 г., авторами выявлено 116 случаев Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией. Преимущественно поражились проксимальные отделы тонкой кишки, средний возраст пациентов – 64 года. Заболеваемость составила 0,1 на 100 тыс. населения с повышением этого показателя до 2,08 в возрастном интервале старше 50 лет: 1,44 – в возрасте 50–59 лет, 2,92 – в возрасте 60–69 лет, 2,53 случая – в возрасте 70–79 лет. Преобладали мужчины – 64 % ( $p=0,004$ ). Заболеваемость мужчин в возрасте старше 50 лет составила 2,95 на 100 тыс., женщин – 1,09 [6, 7].

Актуальность исследования связана с тем, что остается нерешенным вопрос о повышении эффективности диагностики и лечения экстранодальных ЗНХЛ. Отмечается низкий исходный клинический статус данных пациентов, обусловленный длительно и скрытно протекающим процессом, тошнотой, рвотой, хронической диареей, высокой нутритивной недостаточностью (мальабсорбцией), анемией, гипопропротеинемией, электролитными нарушениями, нередко вплоть до кахексии, а также поздним обращением за медицинской помощью; врачебными ошибками, связанными с неспецифической клинической картиной и отсутствием достаточных знаний о данной патологии; неполным квалифицированным морфологическим исследованием биоптатов тонкой и/или ободочной кишки, что приводит к поздним верификации диагноза и началу специального лечения; быстрым прогрессирующим

опухолем, что, в конечном итоге, определяет неблагоприятный исход заболевания. Чаще диагноз устанавливают после экстренного вмешательства, выполненного по поводу осложнений опухолевого процесса, при плановом морфологическом исследовании операционного материала.

При лекарственном лечении I линии ЗНХЛ преимущественно применяются антрациклин-содержащие схемы химиотерапии: СНОР и СНОР-подобные режимы (СНОЕР), 4–8 курсов 1 раз в 3 нед. Возможно применение моноклонального гуманизированного антитела антиCD-52 – алемтузумаба, в монотерапии или в сочетании с гемцитабином [8, 9]. При II линии терапии применяют ифосфамид, этопозид, эпирубицин (ICE), схему ДНАР, реже высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток [3, 10].

Рефрактерное многомесячное течение диареи, резистентное к стандартной терапии, прогрессирующее похудание, неспецифическая эндоскопическая и клиническая картина, трудности дифференциальной диагностики между воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона), раком ободочной кишки и другими заболеваниями позволяют иногда заподозрить наличие целиакии (глутеновой энтеропатии). Время от появления клиники целиакии до формирования и выявления Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, может составлять от нескольких месяцев до десятилетий. Целиакия – это аутоиммунное заболевание, которое встречается менее чем у 1 % населения в западных странах и выявляется с частотой около 1 случая на почти 1000 недиагностированных пациентов. «Золотым» стандартом диагностики остается иммуногистохимическое исследование, выявляющее популяцию атипичных опухолевых интраэпителиальных Т-лимфоцитов: Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, или нормальных поликлональных лимфоцитов, а также серологическая диагностика: выявление антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию при употреблении в пищу злаковых культур, генетическое тестирование. Терапия неосложненной целиакии – элиминационная строгая пожизненная безглютеновая диета, позволяющая предотвратить развитие осложнений. У таких пациентов повышен риск развития других аутоиммунных заболеваний: аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета I типа [2, 8].

### Заключение

Первичные экстранодальные злокачественные неходжкинские лимфомы тонкой кишки – редкая патология, при которой не определены стандарты диагностики и лечения. Представлены 2 клинических наблюдения редкой формы первичной периферической экстранодальной Т-клеточной лимфомы CD20- и CD30-негативной, ассоцииро-

ванной с энтеропатией. Оба случая, выявленные у женщин 63 и 50 лет, осложнились перфорацией опухоли тонкой кишки, были диагностированы в послеоперационном периоде, при плановом гистологическом и иммуногистохимическом исследова-

нии операционного материала. Неблагоприятный исход заболевания был обусловлен поздней диагностикой, множественным характером поражения и осложненным течением опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Felipe-Silva A., de Campos F.P.F., de Medeiros R.S.S., Lourenço R.M., Zerbini M.C.N. Enteropathy-associated T-cell lymphoma (type II): a Brazilian case report. *Autops Case Rep.* 2012; 2(2): 31–36. doi: 10.4322/acr.2012.014.
2. Zhang J.C., Wang Y., Wang X.F., Zhang F.X. Type I enteropathy-associated T-cell lymphoma in the colon of a 29-year-old patient and a brief literature review. *Onco Targets Ther.* 2016 Feb; 9: 863–8. doi: 10.2147/OTT.S96745.
3. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.* М., 2018. 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow, 2018. 324 p. (in Russian)].
4. Sieniawski M.K., Lennard A.L. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: epidemiology, clinical features, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011 Dec; 6(4): 231–40. doi: 10.1007/s11899-011-0097-7.
5. Виноградова Ю.Н., Чумаченко А.И., Рябчикова В.В., Карягина Е.В., Медведева Н.В., Ходжибекова М.М., Орлова Р.В., Ильин Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения больных экстранодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка. *Злокачественные опухоли.* 2019; 9(3s1): 3–8. [Vinogradova Yu.N., Chumachenko A.I., Ryabchikova V.V., Karyagina E.V., Medvedeva N.V., Khodzhibekova M.M., Orlova R.V., Ilyin N.V. Optimization of organ-preserving treatment of patients with extranodal diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Malignant tumors.* 2019; 9 (3s1): 3–8. (in Russian)].
6. Verbeek W.H., Van De Water J.M., Al-Toma A., Oudejans J.J., Mulder C.J., Coupé V.M. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43(11): 1322–8. doi: 10.1080/0036520802240222.
7. Al-Toma A., Verbeek W.H., Hadithi M., von Blomberg B.M., Mulder C.J. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut.* 2007 Oct; 56(10): 1373–8. doi: 10.1136/gut.2006.114512.
8. Gallamini A., Zaja F., Patti C., Billio A., Specchia M.R., Tucci A., Levis A., Manna A., Secondo V., Rigacci L., Pinto A., Iannitto E., Zoli V., Torchio P., Pileri S., Tarella C. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood.* 2007 Oct 1; 110(7): 2316–23. doi: 10.1182/blood-2007-02-074641.
9. Soldini D., Mora O., Cavalli F., Zucca E., Mazzucchelli L. Efficacy of alemtuzumab and gemcitabine in a patient with enteropathy-type T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 Jul; 142(3): 484–6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07202.x.
10. Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B., Crowther D., Gospodarowicz M., Isaacson P., Lister T.A., Norton A., Salem P., Shipp M. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* 1994 May; 5(5): 397–400. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058869.

Поступила/Received 05.02.2020  
Принята в печать/Accepted 24.11.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Альмяшев Али Закирович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск, Россия). E-mail: almyashev\_2005@mail.ru. SPIN-код: 4158-1256.

**Ульянкина Регина Алиевна**, ординатор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск, Россия).

**Скопин Павел Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск, Россия).

**Ивашин Артём Александрович**, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск, Россия). SPIN-код: 1349-4515.

**Мохаммед Абдул-Азиз Ахмед**, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск, Россия).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Альмяшев Али Закирович**: разработка концепции научной работы, написание черновика рукописи.

**Ульянкина Регина Алиевна**: сбор и обработка клинических данных.

**Скопин Павел Игоревич**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением дополнительной информации.

**Ивашин Артём Александрович**: сбор и обработка клинических данных.

**Мохаммед Абдул-Азиз Ахмед**: обзор литературы.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Ali Z. Almyashev**, MD, PhD, Assistant Professor, Head of Oncology Department, N.P. Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia). E-mail: almyashev\_2005@mail.ru.

**Regina A. Ulyankina**, MD, Oncology Department, N.P. Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia).

**Pavel I. Skopin**, MD, DSc, Professor of the Oncology Department, N.P. Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia).

**Arteym A. Ivashin**, MD, Oncology Department, N.P. Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia).

**Abdul-Aziz A. Mokhammed**, MD, Oncology Department, N.P. Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia).

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Ali Z. Almyashev**: study conception, literature review, drafting of the manuscript.

**Regina A. Ulyankina**: data collection and interpretation.

**Pavel I. Skopin**: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Arteym A. Ivashin**: data collection and interpretation.

**Abdul-Aziz A. Mokhammed**: literature review.

#### ***Funding***

*This study required no funding.*

#### ***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*