

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 29.10.2021 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 23,5; усл. печ. л. 21,9; уч.-изд. л. 24,65.

Тираж 1000 экз. Заказ . Свободная цена.

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, № 5 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. Чердынцева, 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.м.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. Тюлядин, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

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

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

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

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

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

А.Ю. профессор (Тайвань)

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

The Journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat Agency Catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Editorial Board of Siberian Journal of Oncology
5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia
tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
fax: +7 (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasyevSG@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: 29.10.2021
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies. Order Free Price.
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, № 5 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. Cherdynseva, 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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Калинкин Д.Е., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Карпов А.Б., Тахауова Л.Р., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями персонала Сибирского химического комбината 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Амелина И.Д., Карачун А.М., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Артемьева А.С., Багненко С.С., Трофимов С.Л. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении степени регресса местнораспространенного рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии 18

Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Мордовский А.А., Копейка С.М., Троян П.П. Долеспецифическое метастазирование при немелкоклеточном раке легкого 31

Решетов И.В., Хияева В.А., Кудрин К.Г., Фатьянова А.С. Возможности применения «пропеллерного» лоскута для устранения объемного дефекта подмышечной ямки после лимфаденэктомии по поводу рака молочной железы 41

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Sameh R., Mostafa N., Embaby A., Raouf S.A., Abdelwahab K. Роль EZH2 и ARID1A в диагностике плоских уротелиальных опухолей с атипией 49

Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Майдин М.А., Федорос Е.И., Балдуева И.А. Разработка и характеристика трехмерных клеточных моделей солидных опухолей для индивидуализации лечения онкологических больных 58

Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., Лешкина Г.В., Ярыгина Е.А., Бухарина А.Ю., Войцеховская Я.А., Борисова Э.В., Бормотова С.К., Дауд А.И., Хлявич В.Н., Миронов К.О. Выявление соматических мутаций в гене BRAF методом пиросеквенирования 75

Кит О.И., Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Гончарова А.С., Ткачев С.Ю., Протасова Т.П., Лукбанова Е.А., Миндарь М.В. Влияние односторонней перевязки седалищного нерва на состояние крыс-опухоленосителей с особенностями системной регуляции 84

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Ключникова И.А., Дьякова С.А. Сравнительный анализ активности гликопептидов и линезолида в отношении нозокомиальных штаммов грамположительных микроорганизмов, выделенных от онкологических пациентов 93

Ларюков А.В., Хасанов Р.Ш., Афанасьева З.А., Ларюкова Е.К. Анализ информативности магнитно-резонансной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с ¹⁸F-ФДГ в диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза у больных немелкоклеточным раком легкого 100

Науменко Л.В., Красный С.А., Жилыева Е.П., Евмененко А.А., Жерко И.Ю. Анализ безметастатической выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров в зависимости от вида терапии первичной опухоли 108

ОБЗОРЫ

Вязьмин В.В., Зуков Р.А., Чанчикова Н.Г., Левченко Е.А., Чернов В.И. Современные возможности ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы 115

Почуев Т.П., Невольских А.А., Петров Л.О., Титова Л.Н., Карпов А.А. Неоадьювантная лучевая терапия в стратегии лечения рака прямой кишки с синхронным метастатическим поражением печени. Обзор литературы 123

Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Болотина Л.В., Королева Л.А., Каприн А.Д. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение 138

Служев М.И., Семглазов В.В., Семглазова Т.Ю., Ткаченко Е.В., Проценко С.А., Латипова Д.Х., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Беляев А.М. Значение циркулирующей опухолевой ДНК в оценке эффективности лечения метастатического колоректального рака 149

Жумакаев А.М., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Сейдалиев Н.К., Даверанов А.Ж., Жумакаева А.М., Муратов Т.М., Касымов Б.Г. Современное представление о молекулярно-генетических маркерах рака предстательной железы 162

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Фролова И.Г., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М. Оценка распространенности опухолевого процесса с применением радиофармпрепарата на основе меченных техницием-99m таргетных молекул у больной раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu (клиническое наблюдение) 170

Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Трущук Ю.М., Подолько Д.В., Марченко Е.С., Чекалкин Т.Л., Антипов В.А. Клинический случай повторной реализации репродуктивной функции после радикальной трахелэктомии 179

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Профессор В.М. Перельмутер удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» 184

Профессор И.Г. Фролова удостоена почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации» 186

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Kalinkin D.E., Takhauov R.M., Milto I.V., Karpov A.B., Takhauova L.R., Zhuikova L.D., Ananina O.A. Analysis of cancer incidence among employees of Siberian Group of Chemical Enterprises	5
--	---

CLINICAL STUDIES

Amelina I.D., Karachun A.M., Nesterov D.V., Shevkunov L.N., Artemieva A.S., Bagnenko S.S., Trofimov S.L. Role of computed tomography with pneumogastrography in determining the regression grade of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy	18
Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Mordovsky A.A., Kopeyka S.M., Troyan P.P. Lobe-specific metastasis in non-small cell lung cancer	31
Reshetov I.V., Khiyaeva V.A., Kudrin K.G., Fatyanova A.S. The use of the propeller flap for covering skin defect after axillary lymphadenectomy for breast cancer	41

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Sameh R., Mostafa N., Embaby A., Raouf S.A., Abdelwahab K. The role of EZH2 and ARID1a in the diagnosis of flat urothelial lesions with atypia	49
Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Maydin M.A., Fedoros E.I., Baldueva I.A. Development and characterisation of 3D solid tumour cell models for individualized cancer treatment	58
Dribnokhodova O.P., Dunaeva E.A., Leshkina G.V., Yarygina E.A., Bukharina A.Yu., Voiciehovskaya Ya.A., Borisova E.V., Bormotova S.K., Daoud A.I., Khlavich V.N., Mironov K.O. Detection of somatic mutations in the <i>BRAF</i> gene by pyrosequencing	75
Kit O.I., Zhukova G.V., Shikhlyarova A.I., Goncharova A.S., Tkachev S.Yu., Protasova T.P., Lukbanova E.A., Mindar M.V. Influence of unilateral sciatic nerve ligation on the tumor-bearing rats with the features of systemic regulation	84

PRACTICE OF ONCOLOGY

Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Klyuchnikova I.A., Dyakova S.A. Comparative analysis of the activity of glycopeptides and linezolid against nosocomial strains of gram-positive microorganisms isolated from cancer patients	93
Laryukov A.V., Hasanov R.Sh., Afanasyeva Z.A., Laryukova E.K. Analysis of the diagnostic value of magnetic resonance computer tomography and positron emission computer tomography with ¹⁸ F-GDG in identification of spinal and pelvic bone metastases	100
Naumenko L.V., Krasny S.A., Zhylayeva K.P., Evmenenko A.A., Zherko I.Y. Analysis of metastasis-free survival in patients with small choroid melanoma depending on the type of primary tumor treatment	108

REVIEWS

Vyazmin V.V., Zukov R.A., Chanchikova N.G., Levchenko E.A., Chernov V.I. Modern opportunities of PET/CT in the diagnosis of prostate cancer	115
Pochuev T.P., Nevolskikh A.A., Petrov L.O., Titova L.N., Karpov A.A. Neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer with synchronous liver metastases (Literature review)	123
Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Bolotina L.V., Koroleva L.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment	138
Sluzhev M.I., Semiglazov V.V., Semiglazova T.Yu., Tkachenko E.V., Protsenko S.A., Latipova D.Kh., Kondratev S.V., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Belyaev A.M. The importance of circulating tumor dna in the assessment of metastatic colorectal cancer treatment effectiveness	149
Zhumakayev A.M., Benberin V.V., Shanazarov N.A., Tuleutaev M.E., Seydalin N.K., Davranov A.Zh., Zhumakayeva A.M., Muratov T.M., Kasymov B.G. Modern concepts of the molecular genetic markers of prostate cancer	162

CASE REPORTS

Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Frolova I.G., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Tolmachev V.M. Evaluation of extent of breast cancer in a patient with HER2/NEU overexpression using a radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled target molecules (Case report)	170
Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Trushuk Y.M., Podolko D.V., Marchenko E.S., Chekalkin T.L., Antipov V.A. Case report of two successful pregnancy outcomes after radical trachelectomy	179

CHRONICLE. INFORMATION

Professor V.M. Perelmutter was awarded the title of Honored Scientist of the Russian Federation	184
Professor I.G. Frolova was awarded the title of Honored Physician of the Russian Federation	186

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-5-17

УДК: 616-006.04-036.22

Для цитирования: Калинин Д.Е., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Карпов А.Б., Тахауова Л.Р., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями персонала Сибирского химического комбината. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 5–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-5-17

For citation: Kalinkin D.E., Takhauov R.M., Milto I.V., Karpov A.B., Takhauova L.R., Zhuikova L.D., Ananina O.A. Analysis of cancer incidence among employees of Siberian group of chemical enterprises. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 5–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-5-17

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕРСОНАЛА СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА

Д.Е. Калинин^{1,2}, Р.М. Тахауов^{1,2}, И.В. Мильто^{1,2}, А.Б. Карпов²,
Л.Р. Тахауова¹, Л.Д. Жуйкова³, О.А. Ананина³

ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России, г. Северск, Россия¹

Россия, 636039, г. Северск, пр. Коммунистический, 87.

E-mail: mail@sbrsc.seversk.ru, kalinkin750@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный

исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия³

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5³

Аннотация

Актуальность. Одним из основных направлений научного сопровождения работ в области обеспечения радиационной безопасности при ликвидации ядерного наследия является оценка радиационных эффектов у персонала предприятий атомной отрасли и наиболее значимых радиогенных рисков у работников этих предприятий и их потомков. **Цель исследования** – анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями персонала Сибирского химического комбината, подвергавшегося воздействию ионизирующего излучения в процессе профессиональной деятельности. **Материал и методы.** Фактические показатели и стандартизованные ожидаемые риски возникновения злокачественных новообразований среди персонала Сибирского химического комбината, подвергавшегося воздействию ионизирующего излучения в процессе профессиональной деятельности, рассчитаны с применением общепринятых методов на основании сведений регионального медико-дозиметрического регистра, содержащего уточненные данные обо всех работниках Сибирского химического комбината, заболевших злокачественными новообразованиями в период с 01.01.1950 по 31.12.2015 включительно. В качестве группы контроля взяты сотрудники Сибирского химического комбината, работавшие вне контакта с ионизирующим излучением. **Результаты.** Среди мужского персонала Сибирского химического комбината наибольшей была заболеваемость злокачественными новообразованиями органов пищеварения, дыхания, кожи (включая меланому) среди лиц в возрасте 50–59 и 70–79 лет. Среди женщин наибольшей была заболеваемость в возрастной группе 40–49 лет; первые три места принадлежали злокачественным новообразованиям органов пищеварения, молочной железы и половых органов. Онкологическая заболеваемость персонала Сибирского химического комбината, работавшего в контакте с источниками ионизирующего излучения, не превышала значений аналогичных показателей в группе контроля. Средний возраст выявления злокачественных новообразований среди мужчин, подвергавшихся профессиональному техногенному облучению, был статистически значимо меньше, чем у мужчин из группы контроля. Среди женщин статистически значимое различие возраста выявления заболевания было установлено лишь в отношении злокачественных новообразований кожи. Как среди мужского, так и среди женского персонала Сибирского химического комбината, работавших в контакте

с ионизирующим излучением, был выявлен повышенный риск возникновения злокачественных новообразований ряда локализаций (в отдельных интервалах накопленной дозы внешнего облучения), а именно: среди мужчин – злокачественных новообразований мезотелия и мягких тканей, мужских половых органов, глаз и головного мозга, а также опухолей первично-множественной локализации; среди женщин – губы, полости рта и глотки, органов пищеварения, дыхания, кожи (включая меланому), мезотелия и мягких тканей, молочной железы, мочевыводящих путей, глаз и головного мозга, лимфатической и кровеносной тканей, а также первично-множественных злокачественных новообразований.

Заключение. Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволят определить основные направления оценки рисков для здоровья персонала радиационно опасных объектов (в том числе на участках по выводу их из эксплуатации) и формирования комплекса мероприятий, направленных на совершенствование системы охраны и улучшения здоровья работников радиационно опасных предприятий и продление их трудового долголетия.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, персонал радиационно опасного производства, заболеваемость.

ANALYSIS OF CANCER INCIDENCE AMONG EMPLOYEES OF SIBERIAN GROUP OF CHEMICAL ENTERPRISES

D.E. Kalinkin^{1,2}, R.M. Takhauov^{1,2}, I.V. Milto^{1,2}, A.B. Karpov², L.R. Takhauova¹, L.D. Zhuikova³, O.A. Ananina³

Seversk Biophysical Research Center of the FMBA of Russia, Seversk, Russia¹

87, Kommunistichesky av., 636039, Seversk, Russia.

E-mail: mail@sbrc.seversk.ru, kalinkin750@gmail.com¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tr., 634050, Tomsk, Russia²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,

Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia³

Abstract

Background. One of the main directions in the field of ensuring radiation safety of “nuclear legacy” facilities is the assessment of radiation effects and most significant radiogenic risks in employees of nuclear enterprises and their descendants. **Objective.** Analysis of the cancer incidence among employees of the Siberian Group of Chemical Enterprises (SGCE) exposed to ionizing radiation in the course of their professional activities. **Material and Methods.** The actual values and standardized estimated risks of developing cancer among the SGCE workers occupationally exposed to ionizing radiation were calculated using generally accepted methods based on the information of the regional medical dosimetry registry of Seversk Biophysical Research Center of FMBA, containing updated data on all SGCE employees diagnosed with cancer (period from 01.01.1950 to 31.12.2015 inclusive). The control group consisted of workers who were not occupationally exposed to ionizing radiation. **Results.** Among the male personnel of the SGCE, the highest incidence of cancer of the digestive, respiratory, and skin organs (including melanoma) was observed in patients aged 50–59 and 70–79 years. Among the female workers, the highest cancer incidence was in the age group 40–49 years; cancer of the gastrointestinal tract, genital tract and breast was the most common. The cancer incidence rate in the SGCE workers who occupationally exposed to ionizing radiation was not higher than that observed in the control group. The median age of male cancer patients occupationally exposed to ionizing radiation was significantly lower than the median age of male cancer patients of the control group. In female cancer patients, a significant difference in the median age of cancer diagnosis was found only in relation to skin cancer. Both male and female SGCE personnel occupationally exposed to ionizing radiation was at high risk of certain cancers: among male patients – cancer of the mesothelium and soft tissues, genital organs, eyes and brain, as well as multiple primary tumors; among female patients – cancer of lips, oral cavity, pharynx, digestive system, respiratory system, skin (including melanoma), mesothelium, soft tissues, breast, urinary tract, lymphatic and hematopoietic tissues, as well as multiple primary tumors. **Conclusion.** The data obtained will allow determination of the main directions for assessing the health risks of personnel of radiation hazardous facilities and the formation of a set of measures aimed at improving the system of protection and improving the health of workers at radiation hazardous enterprises and the extension of their working longevity.

Key words: malignant neoplasms, personnel of radiation hazardous plant, morbidity.

Введение

Энергетическая стабильность, заключающаяся в обеспечении непрерывного и надежного снабжения энергией промышленных объектов, является основой государственной безопасности, а поиск новых источников энергии является необходимым ее элементом. Не вызывает сомнений тот факт, что ядерная энергия, и в настоящее время играющая важную роль в обеспечении энергетической стабильности государства, в будущем займет лидирующую позицию среди других источников (в частности, ископаемых углеводородов).

Эффективность использования источника энергии определяется, в первую очередь, технологией ее извлечения. Опыт промышленного использования ядерной энергии насчитывает более полувека, а на протяжении столь продолжительного отрезка времени изменение технологии неизбежно. В связи с этим встает вопрос о безопасном прекращении использования устаревших технологий и ликвидации ядерного наследия прежних этапов развития атомной отрасли. В свою очередь, разработка алгоритма безопасного вывода из эксплуатации устаревших технологий напрямую зависит от результатов исследования безопасности их использования.

Негативные последствия радиационных аварий и применения ядерного оружия породили в обществе убежденность в повышенной опасности радиационного воздействия на организм человека, прежде всего, с точки зрения способности индуцировать развитие злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Результаты исследований риска заболевания и смерти вследствие ЗНО среди лиц, работающих в условиях техногенного облучения, неоднозначны. Ряду авторов удалось выявить повышенный относительный риск смерти вследствие солидных раков среди персонала предприятий атомной промышленности [2–4]. Другие ученые в результате выполненных исследований не нашли подтверждения данного факта [5–7]. Таким образом, одним из направлений научно-методического сопровождения работ в области обеспечения радиационной безопасности при ликвидации ядерного наследия является оценка радиационных эффектов у персонала предприятий атомной отрасли и наиболее значимых радиогенных рисков (прежде всего, ЗНО) у работников этих предприятий и их потомков.

Северским биофизическим научным центром ФМБА России с момента его организации в 2000 г. проводится комплексное изучение эффектов долговременного радиационного воздействия на организм человека с применением системного подхода, предусматривающего выполнение исследований на различных уровнях: от молекулярного и клеточного до популяционного. На протяжении последних пяти лет проводится масштабное исследование показателей, характеризующих со-

стояние здоровья изучаемой популяции, а также основных факторов риска (ФР), определяющих тенденции заболеваемости и смертности, с целью формирования современной стратегии охраны и улучшения здоровья персонала предприятий атомной отрасли и населения, проживающего в зоне их воздействия.

Целью исследования явился анализ заболеваемости ЗНО среди персонала предприятия атомной промышленности, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в процессе профессиональной деятельности.

Материал и методы

Объектом настоящего исследования являлся персонал до недавнего времени крупнейшего в мире комплекса предприятий атомной промышленности – Сибирского химического комбината (СХК), функционирующего с 1952 г. Значительная часть персонала СХК в процессе профессиональной деятельности подвергается воздействию долговременного техногенного внешнего облучения низкой интенсивности (до 100 мЗв).

СХК является градообразующим предприятием для закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) Северск, расположенного вблизи областного центра (г. Томск). Население ЗАТО Северск насчитывает около 110 000 человек. Медицинская помощь населению ЗАТО Северск оказывается одной медицинской организацией – Северской клинической больницей Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России (СКБ).

Предметом настоящего исследования служили заболеваемость ЗНО и стандартизованный относительный риск (СОР) заболевания ЗНО персонала СХК. Источником информации для расчета показателей онкологической заболеваемости персонала СХК служил тематический регистр «Онкологические заболевания» регионального медико-дозиметрического регистра населения ЗАТО Северск и персонала СХК (РМДР), содержащий уточненные данные обо всех работниках СХК, заболевших ЗНО в период с 01.01.1950 по 31.12.2015 включительно.

РМДР представляет собой постоянно действующую и пополняемую электронную базу данных, вследствие чего является эффективным инструментом для реализации эпидемиологических подходов к оценке эффектов воздействия ИИ. В базе данных РМДР содержится информация относительно всех действующих и бывших работников СХК (около 65 000 человек): паспортные данные, сведения о характере профессиональной деятельности, виде профессионального облучения, методах измерения и динамике накопления индивидуальных доз внешнего облучения, содержании радионуклидов в организме, причинах смерти, наиболее значимых заболеваниях, вредных привычках.

Основным источником информации о работниках служили индивидуальные карточки (ф. Т-2) сектора учета отдела кадров СХК, содержащие сведения о дате рождения и трудоустройства, месте работы, профессии, переводе с одного предприятия на другое. Данные об индивидуальных дозах γ -излучения, измеренных с помощью фотоплёночных и термолюминесцентных дозиметров, были получены в отделе охраны труда, ядерной и радиационной безопасности СХК.

Персонал СХК трудится на предприятиях основного производства – реакторном, радиохимическом, химико-металлургическом, сублиматном заводах и заводе разделения изотопов, а также вспомогательного производства – ремонтно-механическом заводе и теплоэлектроцентрали. Работники основных производств составляют 52,6 % всего персонала СХК. Соотношение мужчин и женщин на основном и вспомогательном производствах СХК составляет 3,9:1 и 2,2:1 соответственно.

На различных производствах СХК удельный вес работников, контролируемых по внешнему γ -излучению, различается с учетом специфики производственного процесса и используемых технологий и оборудования. На реакторном и радиохимическом заводах более 70 % работников имеют данные индивидуальной дозиметрии. На химико-металлургическом, сублиматном заводах и заводе разделения изотопов около 41 % работников состоят на индивидуальном дозиметрическом контроле. Подавляющее большинство работников, подвергавшихся воздействию γ -излучения, имеют суммарную дозу внешнего облучения (СДВО) в пределах от 0 до 200 мЗв.

Анализировались все случаи заболевания и смерти вследствие ЗНО среди персонала СХК в период с 01.01.1970 по 31.12.2015 включительно. Начало периода исследования выбрано в связи с тем, что до 1970 г. практически невозможно получить точные данные относительно численности и половозрастного распределения населения ЗАТО Северск. Кроме того, принимая во внимание возраст большинства жителей ЗАТО Северск до 1970 г. (основную массу приехавших для строительства СХК и ЗАТО Северск составляли молодые люди 20–25 лет), число умерших вследствие ЗНО среди населения города до 1970 г. было незначительным. Удельный вес лиц, умерших вследствие ЗНО до 1970 г., составлял всего 4,1 % (85 человек, из них 62 мужчины и 23 женщины). Из них 44,7 % составляли лица в возрасте 50 лет и старше. Только у 5 из 85 умерших (5,8 %, все мужчины) были зарегистрированы дозовые нагрузки по внешнему облучению. При этом только у 2 из них дозы облучения составляли 179,5 и 187,8 мЗв (причиной смерти в обоих случаях явился генерализованный рак желудка). У остальных умерших дозовые нагрузки были на порядок меньше. Среди умерших от рака до 1970 г. 69 % были работниками вспомо-

гательного производства СХК, профессиональная деятельность которых не была связана с воздействием техногенного облучения.

Материал исследования был тщательно верифицирован по числу первичных случаев заболевания, возникших у работников СХК в исследуемый период. Для сбора информации использовали все доступные медицинские документы СКБ: извещения о больном с впервые выявленным диагнозом ЗНО (ф. 090/у), амбулаторные карты (ф. 025-у), карты выбывших из стационара (ф. 066-у), истории болезни (ф. 003-у), статистические талоны (ф. 025-2у), протоколы патологоанатомических исследований, акты судебно-медицинских вскрытий и журналы регистрации случаев смерти городского ЗАГСа. Изучались документы медицинских организаций областного центра (г. Томск), в котором действуют областной онкологический диспансер и НИИ онкологии Томского НИМЦ (амбулаторные карты, учетные карты онкологических больных, журналы клинической лаборатории, протоколы патологоанатомических вскрытий, журналы биопсийных и цитологических исследований). Для верификации диагнозов изучались архивные лабораторные материалы (гистологические препараты).

Уровень и риск онкологической заболеваемости среди персонала СХК рассчитывались на основании базы данных РМДР. Персонал основного производства в процессе профессиональной деятельности подвергается внешнему, внутреннему или сочетанному облучению.

Кроме данных о количестве заболевших при оценке риска онкологической заболеваемости персонала СХК использовалась информация о количестве человеко-лет, накопленных в исследуемой когорте за весь период наблюдения (ЧЛН) (табл. 1).

Поскольку РМДР содержит информацию о жизненном статусе каждого работника СХК, был произведен расчет количества ЧЛН для каждого человека. При расчете использовались следующие критерии: датой начала периода наблюдения для работников СХК являлась дата найма на работу; датой окончания периода наблюдения являлась: для живых – 31.12.2015; для умерших работников СХК – дата смерти, для лиц с неизвестным жизненным статусом (потерянным из-под наблюдения) – дата последнего известия о человеке (дата увольнения с СХК, дата выезда из ЗАТО Северск на другое место жительства; информация из адресного стола или от родственников о том, что человек жив на дату запроса и т. д.).

Расчет показателей онкологической заболеваемости производился в соответствии с общепринятыми методиками [9, 10]. Показатели онкологической заболеваемости персонала СХК рассчитывались на основании сведений о количестве ЧЛН. Также проводили расчет коэффициентов СОР заболеваемости ЗНО среди персонала СХК, который представляет собой стандартизованное по возрасту отношение фактических данных к ожидаемым [11].

Таблица 1/Table 1

Распределение количества ЧЛН изучаемой когорты персонала СХК в зависимости от возраста

Distribution of the number of person-years of observation in the cohort of personal of Siberian Chemical Plant depending on the age

Возраст (годы)/ Age (years)	Мужчины/ Males	Женщины/ Females	Оба пола/ Both sexes
15–19	24 392,56	3 303,29	27 695,85
20–24	105 092,70	21 863,89	126 956,59
25–29	143 825,74	40 648,15	184 473,88
30–34	150 023,08	49 828,80	199 851,88
35–39	146 654,64	53 987,65	200 642,29
40–44	138 442,96	54 997,43	193 440,39
45–49	125 800,87	52 820,31	178 621,18
50–54	110 193,46	48 719,31	158 912,78
55–59	90 368,12	42 442,20	132 810,33
60–64	68 707,28	34 707,20	103 414,48
65–69	47 642,21	26 395,71	74 037,91
70–74	29 766,55	19 033,73	48 800,28
75–79	12 444,68	11 160,79	23 605,47
80–84	3 974,59	4 673,74	8 648,33
Старше 85/ Over 85	1 196,36	1 681,05	2 877,41
Итого/Total	1 198 525,80	466 263,24	1 664 789,04

Исходными данными, необходимыми для расчета ожидаемого числа случаев заболевания, являются количество ЧЛН в изучаемой популяции, распределенное по полу и возрасту; показатели заболеваемости, принимаемые за стандарт, распределенные по полу и возрасту (Ст.). Ожидаемое количество случаев заболевания равно произведению показателя заболеваемости, принятого за стандарт, и человеко-лет в исследуемой группе для каждого возраста (если показатели, принятые за стандарт, отнесены к 10^5 человеко-годам, то полученное число следует разделить на 10^5):

$$O_i = \frac{Ст_i \times ЧЛН_i}{10^5}, \quad (1)$$

где i – номер возрастного интервала.

Ожидаемое количество случаев заболевания ЗНО показывает, какое число случаев было бы, если бы возрастной состав исследуемой группы был таким же, как и в популяции, принятой за стандарт. Таким образом, можно сравнивать два числа: фактическое (Φ) и ожидаемое (O) количество случаев. Как указывалось выше, сравнение производится на основе СОР, вычисляемого по формуле:

$$COP = \frac{\Phi}{O}. \quad (2)$$

Для получения общего СОР для всех возрастов необходимо общее количество фактических случаев для всех возрастов разделить на сумму ожидаемых случаев для всех возрастов. Затем можно получить стандартизованный показатель заболеваемости, равный произведению СОР на показатель (K).

Кроме точечных оценок СОР для оценки достоверности избытка (недостатка) случаев заболеваемости по сравнению с популяцией, принятой за стандарт, необходимо знать границы доверительного интервала (ДИ) для СОР. В описываемых расчетах использовались следующие формулы для вычисления нижней и верхней границ 95 % ДИ [5]:

$$НГ = COP \times \left(1 - \frac{1}{9 \times \Phi} - \frac{1,96}{3 \times \sqrt{\Phi}}\right)^3; \quad (3)$$

$$ВГ = COP \times \left(1 - \frac{1}{9 \times (\Phi + 1)} + \frac{1,96}{3 \times \sqrt{\Phi + 1}}\right)^3 \times \frac{\Phi + 1}{\Phi}.$$

Считается, что заболеваемость в исследуемой группе достоверно превышает таковую в группе, принятой за стандарт, если нижняя граница ДИ для СОР больше единицы.

Принималось во внимание, что сравнение показателей заболеваемости ЗНО с данными национальной статистики является не вполне корректным вследствие так называемого эффекта здорового рабочего [2]. В данные национальной статистики входят показатели заболеваемости всего населения, включая жителей сельской местности, где уровень медицинского обеспечения традиционно ниже, чем у городского населения.

Существующая система медицинского наблюдения работников предприятий атомной отрасли (включая персонал СХК) предусматривает повышение требований к состоянию здоровья лиц, занятых на радиационно опасных производствах. В этой связи регламентирующими документами предусматривается проведение расширенного медицинского осмотра при приеме на работу и ежегодного регламентного медосмотра в течение трудовой деятельности, следствием чего может являться увеличение случаев выявления ЗНО.

В этой связи при проведении анализа, когда в качестве стандарта используются данные национальной статистики, логично ожидать получение более высоких коэффициентов СОР для персонала. Поэтому в качестве стандарта был использован «внутренний контроль» – показатели онкологической заболеваемости работников СХК, не подвергавшихся техногенному облучению, а также лиц, контролировавшихся по внешнему облучению, но имевших СДВО, равную 0 мЗв. Считалось, что риск развития заболевания в исследуемой группе

Таблица 2/Table 2

Первичная онкологическая заболеваемость персонала СХК (на 100 000 ЧЛН)
Primary cancer incidence among the personal of Siberian Chemical Plant
(per 100,000 person-years of observation)

Локализация ЗНО/ Cancer location	Пол/ Sex	Возраст (лет)/Age (years)							Всего/ Total
		20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80 и старше/ Over 85	
Губа, полость рта, глотка/ Lip, oral cavity, pharynx	Женщины/Females	0,0	0,0	0,0	4,3	2,5	3,5	0,0	2,7
	Мужчины/Males	0,0	3,4	11,1	12,4	7,9	7,2	0,0	8,7
	Оба пола/Both sexes	0,0	2,7	8,5	10,3	6,4	5,6	0,0	7,0
Органы пищеварения/ Digestive organs	Женщины/Females	0,0	56,7	95,1	82,5	73,7	47,7	50,9	69,7
	Мужчины/Males	2,4	31,1	68,0	83,6	74,8	72,2	76,8	68,8
	Оба пола/Both sexes	2,2	34,7	74,3	83,3	74,4	61,5	61,9	69,0
Органы дыхания/ Respiratory system	Женщины/Females	15,8	4,7	8,1	14,2	13,4	11,6	12,7	12,0
	Мужчины/Males	4,9	7,8	31,5	62,1	59,7	63,1	25,6	48,7
	Оба пола/Both sexes	6,3	6,8	26,0	49,7	46,6	40,6	18,2	38,3
Кости и суставы/ Bones and joints	Женщины/Females	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
	Мужчины/Males	0,0	1,1	1,2	0,8	1,0	0,0	0,0	0,9
	Оба пола/Both sexes	0,0	0,9	1,4	0,6	0,7	0,0	0,0	0,7
Кожа/Skin	Женщины/Females	31,5	23,6	40,5	38,1	23,4	18,6	38,2	28,7
	Мужчины/Males	7,3	11,1	19,2	21,5	13,1	29,8	25,7	17,9
	Оба пола/Both sexes	10,5	13,0	24,1	25,7	16,0	24,9	32,8	21,2
Мезотелий и мягкие ткани/ Mesothelium and soft tissue	Женщины/Females	31,5	14,2	6,1	2,2	1,7	2,4	0,0	3,6
	Мужчины/Males	7,4	4,4	1,9	3,0	3,0	0,9	8,5	3,0
	Оба пола/Both sexes	10,5	13,0	2,8	2,8	2,6	1,5	3,6	3,3
Молочная железа/Breast	Женщины/Females	79,0	104,1	133,5	90,1	46,9	17,5	6,4	63,5
Женские половые органы/ Female genital organs	Женщины/Females	0,0	52,0	72,8	48,9	32,6	19,8	6,4	38,2
Мужские половые органы/ Male genital organs	Мужчины/Males	4,9	5,6	5,6	11,2	22,0	25,2	34,2	15,7
Мочевыводящие пути/Urinary tract	Женщины/Females	0,0	0,0	10,2	10,9	17,6	8,1	0,0	11,0
	Мужчины/Males	0,0	5,6	11,7	20,7	20,3	18,9	25,5	16,7
	Оба пола/Both sexes	0,0	4,3	11,4	18,2	19,6	14,2	10,9	15,1
Глаз и головной мозг/ Eye and brain	Женщины/Females	15,8	9,5	6,1	5,5	6,8	3,5	0,0	5,6
	Мужчины/Males	9,7	7,8	7,4	5,6	1,6	3,8	0,0	5,2
	Оба пола/Both sexes	10,5	7,8	7,1	5,6	4,0	3,6	0,0	5,3
Щитовидная и другие железы/ Thyroid and other glands	Женщины/Females	15,8	18,9	24,4	8,7	6,7	1,2	6,4	9,3
	Мужчины/Males	4,9	3,3	1,2	1,5	3,1	0,9	0,0	1,8
	Оба пола/Both sexes	6,2	6,1	6,6	3,4	3,1	1,1	3,6	3,9
Неуточненная локализация/ Unspecified localization	Женщины/Females	0,0	4,7	0,0	2,2	0,8	8,1	0,0	2,8
	Мужчины/Males	0,0	2,2	0,6	3,0	4,3	4,5	0,0	2,8
	Оба пола/Both sexes	0,0	2,6	0,5	2,8	3,3	6,1	0,0	2,9
Лимфоидная и кроветворная ткань/ Lymphoid and hematopoietic tissue	Женщины/Females	47,6	37,8	34,4	13,0	15,8	7,0	0,0	16,7
	Мужчины/Males	24,4	31,1	16,7	13,9	9,8	11,7	0,0	14,8
	Оба пола/Both sexes	27,4	31,2	20,8	13,8	11,5	9,8	0,0	15,3
Первично-множественная локализация/ Multiple primary localization	Женщины/Females	0,0	0,0	0,0	1,1	0,8	5,8	6,4	2,0
	Мужчины/Males	0,0	0,0	0,6	0,4	1,7	4,6	0,0	1,2
	Оба пола/Both sexes	0,0	0,0	0,5	0,6	1,4	5,1	3,6	1,5
Все локализации/All localizations	Женщины/Females	237,0	326,1	433,3	321,4	242,8	154,8	127,2	265,8
	Мужчины/Males	65,5	114,6	176,7	243,6	222,3	242,5	196,2	206,5
	Оба пола/Both sexes	88,6	149,0	236,7	263,7	968,0	204,2	156,7	223,3

статистически значимо превышает таковой в группе, принятой за стандарт, если нижняя граница ДИ для СОР больше единицы.

Коэффициенты риска заболевания ЗНО рассчитаны для всей группы солидных раков (C00–C97). Также рассчитаны коэффициенты СОР заболеваемости по наиболее распространенным видам ЗНО: ЗНО губы, полости рта, глотки (C00–C14); ЗНО органов пищеварения (C15–C26); ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30–C39); ЗНО костей и суставов (C40–C41); ЗНО кожи, включая меланому (C43–C44); ЗНО мезотелия и мягких тканей (C45–C49); ЗНО молочной железы (C50); ЗНО женских половых органов (C51–C58); ЗНО мужских половых органов (C60–C63); ЗНО мочевыводящих путей (C64–C68); ЗНО глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (C69–C72); ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани (C81–C96); ЗНО первично-множественной локализации (C97).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 (InstallShield Software Corporation, США), а также модуля Amfit программы Epicure. Результаты представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического, $\bar{X} \pm m$. Для сравнения средних арифметических в группах исследования использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты расчета показателей первичной онкологической заболеваемости персонала СХК представлены в табл. 2. Уровень первичной онкологической заболеваемости персонала предприятия атомной индустрии в течение изучаемого периода составил 223,3 случая на 100 000 ЧЛН, среди мужчин – 206,5 случая на 100 000 ЧЛН, среди женщин – 265,8 случая на 100 000 ЧЛН.

Наибольшей среди мужчин была заболеваемость ЗНО органов пищеварения (68,8 случая на 100 000 ЧЛН), при этом наиболее часто ЗНО данной локализации встречались среди работников в возрасте 50–59 лет (83,6 случая на 100 000 ЧЛН). На втором месте находились ЗНО органов дыхания (48,7 случая на 100 000 ЧЛН), наиболее часто встречающиеся среди работников в возрасте 70–79 лет (63,1 случая на 100 000 ЧЛН). Третьими по частоте встречаемости среди мужчин были ЗНО кожи, включая меланому (17,9 случая на 100 000 ЧЛН), наиболее часто встречающиеся среди работников, чей возраст на момент постановки диагноза ЗНО составил 70–79 лет и старше (29,8 случая на 100 000 ЧЛН). ЗНО половых органов были четвертыми по частоте среди всех ЗНО мужского персонала (15,7 случая на 100 000 ЧЛН), наиболее часто ЗНО данной локализации встречались среди мужчин в возрасте 80 лет и старше (34,2 случая на

100 000 ЧЛН). Пятыми по частоте встречаемости среди мужского персонала СХК были ЗНО мочевыводящих путей (16,7 случая на 100 000 ЧЛН), наиболее часто ЗНО данной локализации встречались среди мужчин, перешагнувших 80-летний рубеж (25,5 случая на 100 000 ЧЛН).

Среди женщин наибольшей была заболеваемость ЗНО органов пищеварения (69,7 случая на 100 000 ЧЛН), при этом наибольший уровень заболеваемости наблюдался среди работниц в возрасте 40–49 лет (95,1 случая на 100 000 ЧЛН). Второе и третье места среди всех ЗНО у женского персонала СХК занимали рак молочной железы и ЗНО женских половых органов (63,5 и 38,2 случая на 100 000 ЧЛН соответственно). ЗНО указанных локализаций чаще всего встречались среди женщин в возрасте 40–49 лет (133,5 и 72,8 случая на 100 000 ЧЛН соответственно). Четвертыми по частоте встречаемости были ЗНО кожи (включая меланому) – 28,7 случая на 100 000 ЧЛН, при этом наиболее часто ЗНО указанной локализации встречались среди женщин в возрасте 80 лет и старше (38,2 случая на 100 000 ЧЛН). Первичная заболеваемость ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани составила 16,7 случая на 100 000 ЧЛН, наиболее часто они встречались среди женщин в возрасте 20–29 лет (47,6 случая на 100 000 ЧЛН).

Онкологическая заболеваемость персонала СХК, работавшего в контакте с источниками ИИ, не превышала значений аналогичных показателей, рассчитанных для работников, не подвергавшихся радиационному воздействию (табл. 3).

Среди мужчин, подвергавшихся профессиональному техногенному облучению (вне зависимости от накопленной дозы), средний возраст выявления ЗНО (вне зависимости от локализации) был статистически значимо меньше, чем у мужчин, работавших вне контакта с источниками ИИ. Мужчины, заболевшие ЗНО органов пищеварения, кожи, половых органов и мочевой системы и подвергавшиеся профессиональному техногенному облучению, были моложе, чем представители группы контроля. Среди женщин статистически значимое различие возраста выявления заболевания было установлено лишь в отношении ЗНО кожи у работниц, подвергавшихся профессиональному техногенному облучению, заболевание выявлялось в среднем на 5,6 года раньше, чем у представительниц группы контроля (табл. 4). В табл. 5 и 6 представлены сведения СОР заболевания ЗНО персонала СХК.

Стандартный относительный риск развития ЗНО (всех локализаций, вместе взятых) был повышен среди работников, имеющих СДВО от 500 до 1 000 мЗв (табл. 5). У лиц с СДВО от 150 до 200 мЗв выявлено статистически значимое повышение СОР возникновения первично-множественных ЗНО. СОР возникновения ЗНО мужских половых органов был повышен среди мужчин, имевших СДВО

Таблица 3/Table 3

Первичная онкологическая заболеваемость персонала СХК в зависимости от СДВО (на 100 000 ЧЛН)
Primary cancer incidence among the personal of Siberian Chemical Plant depending on the total dose of external irradiation (per 100,000 person-years of observation)

Локализация ЗНО/ Cancer localization	Мужчины/Males		Женщины/Females	
	СДВО=0/TDEI=0	СДВО>0/TDEI>0	СДВО=0/TDEI=0	СДВО>0/TDEI>0
Губа, полость рта и глотка/ Lip, oral cavity, pharynx	10,6 ± 1,3	5,9 ± 1,24; p=0,003	2,6 ± 0,9	2,4 ± 1,7; p=0,099
Органы пищеварения/ Digestive organs	78,1 ± 3,6	54,9 ± 3,8; p=0,002	73,5 ± 4,9	55,5 ± 8,2; p=0,087
Органы дыхания/ Respiratory system	56,1 ± 3,1	37,7 ± 3,1; p=0,004	11,4 ± 1,9	14,5 ± 4,2; p=0,059
Кожа/Skin	19,5 ± 1,8	15,7 ± 2,0; p=0,080	27,0 ± 3,0	35,0 ± 6,5; p=0,068
Молочная железа/Breast	–	–	62,8 ± 4,5	66,4 ± 9,0; p=0,098
Женские половые органы/ Female genital organs	–	–	36,4 ± 3,4	44,7 ± 7,3; p=0,099
Мужские половые органы/ Male genital organs	13,9 ± 1,5	18,5 ± 2,2; p=0,060	–	–
Мочевыводящие пути/ Urinary tract	17,6 ± 1,7	15,4 ± 2,0; p=0,074	11,4 ± 1,9	9,7 ± 3,4; p=0,089
Лимфоидная и кроветворная ткань/ Lymphoid and hematopoietic tissue	17,3 ± 1,7	11,0 ± 1,7; p=0,003	18,9 ± 2,5	8,5 ± 3,2; p=0,002
Все локализации/ All localizations	230,3 ± 6,2	171,3 ± 6,6; p=0,001	270,0 ± 9,4	251,5 ± 17,4; p=0,091

Примечание: СДВО – суммарная доза внешнего облучения.

Note: TDEI – total dose of external irradiation.

Таблица 4/Table 4

Средний возраст работников СХК с впервые выявленными ЗНО в зависимости от СДВО
The median age of Siberian Chemical Plant's employees with newly diagnosed malignant neoplasms with respect to the total dose of external irradiation

Локализация ЗНО/ Cancer localization	Мужчины/Males		Женщины/Females	
	СДВО=0/TDEI=0	СДВО>0/TDEI>0	СДВО=0/TDEI=0	СДВО>0/TDEI>0
Губа, полость рта и глотка/ Lip, oral cavity, pharynx	57,3 ± 1,2	53,0 ± 1,9 (p=0,057)	63,9 ± 2,5	62,0 ± 3,5 (p=0,067)
Органы пищеварения/ Digestive organs	58,9 ± 0,4	59,4 ± 0,7 (p=0,086)	59,5 ± 0,8	57,7 ± 1,5 (p=0,089)
Органы дыхания/ Respiratory system	60,0 ± 0,5	59,5 ± 0,8 (p=0,560)	62,0 ± 1,9	58,6 ± 3,5 (p=0,053)
Кожа/Skin	58,8 ± 1,1	55,8 ± 1,6 (p=0,089)	59,9 ± 1,4	54,3 ± 2,2 (p=0,001)
Молочная железа/Breast	–	–	52,8 ± 0,8	53,8 ± 1,4 (p=0,082)
Женские половые органы/ Female genital organs	–	–	56,0 ± 1,1	56,4 ± 1,4 (p=0,079)
Мужские половые органы/ Male genital organs	62,7 ± 1,3	60,8 ± 1,1 (p=0,078)	–	–
Мочевыводящие пути/ Urinary tract	59,6 ± 0,9	59,2 ± 1,3 (p=0,088)	62,1 ± 1,3	58,6 ± 3,0 (p=0,059)
Лимфоидная и кроветворная ткань/ Lymphoid and hematopoietic tissue	50,4 ± 1,4	50,1 ± 1,6 (p=0,670)	52,2 ± 1,8	53,4 ± 3,0 (p=0,095)
Все локализации/ All localizations	58,5 ± 0,3	57,0 ± 0,4 (p=0,040)	56,9 ± 0,4	55,6 ± 0,7 (p=0,068)

Примечание: СДВО – суммарная доза внешнего облучения.

Note: TDEI – total dose of external irradiation.

Таблица 5/Table 5

СОР возникновения ЗНО у мужского персонала СХК
Standardized relative risk of cancer in male population of Siberian Chemical Plant

Код по МКБ-10/ ICD-10 code	СДВО, мЗв/Total dose of external beam radiation							
	[0–20)	[20–50)	[50–100)	[100–150)	[150–200)	[200–300)	[300–500)	[500–1 000]
C00–C14	1,0 (0,2–1,9)	0,8 (0,1–1,7)	0,6 (0,1–1,5)	0,3 (0,1–1,0)	1,3 (0,1–2,4)	1,4 (0,2–2,5)	1,0 (0,0–2,0)	2,3 (0,6–3,6)
C15–C26	0,9 (0,0–1,2)	1,1 (0,3–1,5)	1,4 (0,2–1,8)	1,1 (0,1–1,4)	1,5 (0,3–1,9)	2,0 (0,6–2,4)	1,9 (0,5–2,3)	2,0 (0,5–2,4)
C30–C39	0,9 (0,0–1,3)	0,8 (0,1–1,2)	1,2 (0,1–1,5)	1,1 (0,1–1,5)	1,4 (0,1–3,3)	1,6 (0,3–2,1)	2,1 (0,6–2,6)	3,6 (1,7–4,3)
C40–C41	–	1,9 (0,0–11,0)	4,8 (1,0–15,6)	4,4 (0,8–15,0)	–	–	–	8,5 (3,0–21,1)
C43–C44	1,4 (0,2–2,1)	1,5 (0,2–2,3)	1,5 (0,2–2,3)	2,5 (0,8–3,4)	2,6 (0,9–3,6)	2,1 (0,6–3,0)	2,3 (0,7–3,2)	3,2 (1,2–4,3)
C45–C49	1,1 (0,0–3,9)	1,0 (0,0–3,7)	0,6 (0,0–3,1)	–	3,3 (0,9–7,0)	2,7 (0,6–6,1)		8,9 (4,6–14,1)
C60–C63	1,2 (0,1–2,1)	1,4 (0,2–2,2)	1,6 (0,3–2,6)	1,8 (0,4–2,8)	1,4 (0,2–2,3)	4,4 (2,0–5,6)	3,7 (1,5–5,0)	5,0 (2,5–6,5)
C64–C68	0,9 (0,0–1,6)	1,7 (0,3–2,7)	1,9 (0,4–2,8)	1,6 (0,3–2,5)	3,2 (1,3–4,4)	1,4 (0,2–2,3)	2,5 (0,8–3,6)	1,2 (0,1–2,0)
C69–C72	1,0 (0,0–2,7)	1,1 (0,0–2,9)	–	1,9 (0,4–4,0)	0,9 (0,0–2,6)	0,8 (0,1–2,4)	0,7 (0,0–2,3)	3,7 (1,4–6,4)
C81–C96	1,3 (0,2–2,3)	1,0 (0,0–1,8)	1,1 (0,1–2,0)	1,3 (0,2–2,3)	0,7 (0,1–1,4)	1,8 (0,4–2,9)	2,1 (0,6–3,2)	1,3 (0,1–2,2)
C97	2,0 (0,3–5,5)	1,6 (0,2–5,1)	2,9 (0,7–6,8)	2,6 (0,6–6,4)	5,7 (2,4–9,6)	3,1 (0,8–7,1)	3,0 (0,8–7,0)	2,6 (0,5–6,3)
Итого/Total	1,0 (0,1–1,3)	1,1 (0,1–1,3)	1,3 (0,3–1,5)	1,3 (0,2–1,5)	1,6 (0,4–1,9)	2,0 (0,6–2,2)	2,0 (0,6–2,2)	2,7 (1,4–3,0)

Примечание: здесь и в таблице 6 полужирным шрифтом выделены значения СОР возникновения ЗНО в исследуемой группе, статистически значимо превышающие таковой в группе контроля.

Note: in this table and in table 6, the values of the RR of the occurrence of cancer in the study group are highlighted in bold, which are statistically significantly higher than that in the control group.

Таблица 6/Table 6

СОР возникновения ЗНО у женского персонала СХК
Standardized relative risk of cancer in female population of Siberian Chemical Plant

Код по МКБ-10/ ICD-10 code	СДВО, мЗв/Total dose of external beam radiation							
	[0–20)	[20–50)	[50–100)	[100–150)	[150–200)	[200–300)	[300–500)	[500–1 000]
C00–C14	0,8 (0,1–5,4)	–	–	–	–	12,7 (8,4–21,7)	–	–
C15–C26	0,9 (0,7–5,6)	1,7 (1,4–6,8)	1,1 (0,8–5,8)	1,4 (1,1–6,4)	2,0 (1,7–7,4)	2,0 (1,7–7,4)	–	10,8 (9,7–18,2)
C30–C39	2,8 (1,8–8,6)	1,6 (0,8–6,7)	1,1 (0,5–5,8)	1,7 (0,9–6,9)	–	–	11,7 (8,5–20,7)	–
C43–C44	1,6 (1,2–6,8)	1,5 (1,1–6,6)	0,8 (0,5–5,5)	3,3 (2,6–9,3)	–	3,6 (2,9–9,7)	–	–
C45–C49	1,7 (0,6–6,8)	1,2 (0,3–6,1)	–	4,1 (2,2–10,4)	–	–	–	–
C50	1,8 (1,4–7,0)	1,9 (1,5–7,1)	0,6 (0,4–5,1)	1,2 (0,9–6,0)	2,0 (1,7–7,4)	1,4 (1,0–6,2)	3,9 (3,4–10,3)	–
C51–C58	1,6 (1,2–6,7)	1,3 (0,9–6,2)	1,4 (0,9–6,2)	1,7 (1,3–6,9)	1,5 (1,1–6,5)	3,7 (3,1–9,9)	–	–
C64–C68	0,7 (0,2–5,2)	1,6 (0,8–6,7)	1,1 (0,5–5,8)	1,7 (0,9–6,9)	6,1 (4,5–13,3)	3,8 (2,6–10,0)	–	–
C69–C72	0,8 (0,2–5,4)	0,9 (0,3–5,6)	1,8 (0,7–7,1)	3,0 (1,6–8,9)	–	–	–	–
C81–C96	0,8 (0,4–5,4)	1,5 (0,7–6,0)	0,6 (0,3–5,0)	2,9 (2,1–8,6)	1,7 (1,1–6,9)	–	–	–
C97	–	1,3 (0,4–6,3)	1,3 (0,4–6,3)	4,4 (2,4–10,8)	–	–	–	–
Итого/Total	1,3 (1,3–6,3)	1,5 (1,3–6,5)	0,9 (0,8–5,6)	1,7 (1,6–7,0)	1,5 (1,5–6,6)	2,0 (1,9–7,4)	1,3 (1,1–6,2)	2,9 (2,7–8,7)

более 200 мЗв. У работников с СДВО от 500 до 1 000 мЗв был повышен СОР возникновения ЗНО органов дыхания, кожи (включая меланому), мезотелия и мягких тканей, мужских половых органов, а также ЗНО глаза и головного мозга.

Стандартный относительный риск возникновения ЗНО (всех локализаций, взятых вместе) был повышен среди работниц СХК, имевших СДВО от 0 до 20 мЗв, от 20 до 50 мЗв, а также у работниц с СДВО, превышающей 100 мЗв (табл. 6). Также было выявлено статистически значимое повышение СОР развития ЗНО губы, полости рта и глотки, органов пищеварения, дыхания, кожи (включая меланому), мезотелия и мягких тканей, молочной железы, мочевыводящих путей, а также ЗНО глаза и головного мозга, лимфоидной и кроветворной тканей и первично-множественных ЗНО в отдельных дозовых интервалах.

Обсуждение

Главный вопрос, который ставят перед собой исследователи, изучающие онкологическую заболеваемость и/или смертность персонала радиационно опасных производств, – это вопрос о роли долговременного профессионального техногенного облучения в возникновении ЗНО. В рамках настоящего исследования предпринята попытка установить роль долговременного профессионального внешнего облучения в возникновении ЗНО среди персонала СХК. Как было представлено выше, наибольшей среди мужчин в возрасте 50–59 лет была заболеваемость ЗНО органов пищеварения, на втором и третьем местах находились ЗНО органов дыхания, кожи, включая меланому, среди работников в возрасте 70–79 лет; среди женщин наибольшей была заболеваемость в возрастной группе 40–49 лет; первые три места принадлежали ЗНО органов пищеварения, молочной железы и половых органов. Однако на данном этапе (являвшемся, безусловно, необходимым, но не главным для работ подобного рода) удалось не более чем подтвердить нозологическую и возрастную структуру онкологической заболеваемости, свойственную любой популяции.

Основным методическим приемом при попытке установить роль того или иного профессионального ФР (в данном случае – ИИ) в возникновении ЗНО является сравнение различных аспектов онкозаболеваемости в основной и контрольной группах, а именно – в группах работников предприятия атомной индустрии, сопоставимых по основным характеристикам (половозрастной состав, состояние здоровья) и имеющих только одно различие – наличие или отсутствие контакта с ИИ (внешнее облучение) в процессе профессиональной деятельности.

Онкологическая заболеваемость персонала СХК, работавшего в контакте с источниками ИИ,

не превышала значений аналогичных показателей, рассчитанных для работников, не подвергавшихся радиационному воздействию; в ряде случаев, заболеваемость среди представителей основной группы была статистически значимо ниже, чем среди представителей группы контроля (работники, не имевшие контакта с ИИ). Вероятнее всего, данный факт является иллюстрацией «эффекта здорового рабочего», свойственного персоналу, нанимаемому на производства с вредными и/или опасными условиями труда. В то же время средний возраст выявления ЗНО (вне зависимости от локализации) среди мужчин, подвергавшихся профессиональному техногенному облучению (вне зависимости от накопленной дозы), был значимо меньше, чем у мужчин, работавших вне контакта с источниками техногенного облучения. Среди женщин значимое различие возраста выявления заболевания было установлено лишь в отношении ЗНО кожи: у работниц, подвергавшихся профессиональному техногенному облучению, заболевание выявлялось в среднем на 5,6 года раньше, чем у представительниц группы контроля.

Однако на этом основании не следует, на наш взгляд, делать фундаментальных выводов о роли ИИ в формировании ЗНО у работников радиационно опасных производств. Главным эпидемиологическим инструментом в подобных исследованиях является вычисление СОР возникновения ЗНО у облученных лиц в сравнении с необлученными, что и было нами предпринято.

Как показали результаты данной части исследования, среди мужчин СОР развития ЗНО (всех локализаций, вместе взятых) был повышен среди работников, имевших СДВО от 500 до 1 000 мЗв. В отдельных дозовых интервалах было выявлено статистически значимое повышение СОР возникновения ЗНО органов дыхания, кожи (включая меланому), мезотелия и мягких тканей, мужских половых органов, а также ЗНО глаза и головного мозга и первично-множественных ЗНО.

Среди женщин СОР развития ЗНО (всех локализаций, вместе взятых) был повышен во всех дозовых интервалах (за исключением интервала 50–100 мЗв); также было выявлено статистически значимое повышение СОР развития ЗНО губы, полости рта и глотки, органов пищеварения, дыхания, кожи (включая меланому), мезотелия и мягких тканей, молочной железы, мочевыводящих путей, ЗНО глаза и головного мозга, лимфоидной и кроветворной тканей, а также первично-множественных ЗНО в отдельных дозовых интервалах.

Понимание роли результатов исследования невозможно без их сравнения с результатами работ других ученых. В течение последних 5 лет в ведущих мировых изданиях был опубликован ряд работ, посвященных изучаемой проблеме. Ученые, исследовавшие наличие повышенного

риска возникновения ЗНО у лиц, работавших в контакте с ИИ, подтвердили его наличие [11, 12], что совпадает с результатами наших исследований. В публикациях, посвященных раку молочной железы у женщин, работавших в контакте с ИИ, исследователи указывают на наличие ассоциации между изучаемым ФР и развитием ЗНО названной локализации [13–15]. Опубликованные результаты не противоречат полученным нами данным. В публикации, посвященной изучению роли ИИ в развитии рака легкого, приведены данные, свидетельствующие о значимом дозозависимом повышении риска развития ЗНО данной локализации [16]. Другими авторами получены доказательства повышенного риска развития ЗНО желудка [17] и кожи [18] у работников радиационно опасных производств.

Таким образом, результаты наших исследований не противоречат результатам аналогичных исследований других авторов. Однако не вызывает сомнений, что еще преждевременно заявлять о получении окончательного подтверждения роли профессионального ИИ в формировании ЗНО у лиц, ему подвергавшихся. Очевидно, что исследования должны быть продолжены главным образом в направлении изучения роли профессионального

облучения в формировании ЗНО отдельных локализаций, данные относительно которых были получены как нами, так и другими авторами. Однако переход от изучения роли ИИ в формировании всех ЗНО какой-либо локализации к изучению проблемы «радиационного» генеза конкретной опухоли (например, от изучения ЗНО органов пищеварения к изучению рака желудка) неизбежно сопряжен с уменьшением количества изучаемых случаев, что, в свою очередь, приведет к снижению статистической значимости полученных результатов. Вариантом решения данной методической проблемы является объединение когорт персонала радиационно опасных производств, изучаемых отдельными научными организациями.

Заключение

Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют определить основные направления оценки рисков для здоровья персонала радиационно опасных объектов (в том числе на участках по выводу их из эксплуатации) и формирования комплекса мероприятий, направленных на совершенствование системы охраны и улучшения здоровья работников радиационно опасных предприятий и продление их трудового долголетия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ильин Л.А. Техногенное облучение и безопасность человека. М., 2006. 304 с. [Il'in L.A. Technogenic exposure and human safety. Moscow, 2006. 304 p. (in Russian)].
2. Li C., Liu Z.S., Du X.M., He L., Chen J., Wang W., Sun F., Du F., Luo Z.G., Xue Z.L., Zhao Y., Zhou C.W. Clinical value of whole-body magnetic resonance diffusion weighted imaging on detection of malignant metastases. *Chin Med Sci J.* 2009 Jun; 24(2): 112–6. doi: 10.1016/S1001-9294(09)60072-9.
3. Zablotska L.B., Ashmore J.P., Howe G.R. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res.* 2004; 161(6): 633–41. doi: 10.1667/rr3170.
4. Gilbert E.S., Koshurnikova N.A., Sokolnikov M.E., Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E., Okatenko P.V., Khokhryakov V.F., Vasilenko E.K., Miller S., Eckerman K., Romanov S.A. Lung cancer in Mayak workers. *Radiat Res.* 2004 Nov; 162(5): 505–16. doi: 10.1667/rr3259.
5. Auvinen A., Pukkala E., Hyvönen H., Hakama M., Rytömaa T. Cancer incidence among Finnish nuclear reactor workers. *J Occup Environ Med.* 2002 Jul; 44(7): 634–8. doi: 10.1097/00043764-200207000-00008.
6. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., Hakama M., Hill C., Howe G., Kaldor J., Muirhead C.R., Schubauer-Berigan M., Yoshimura T., Bermann F., Cowper G., Fix J., Hacker C., Heinmiller B., Marshall M., Thierry-Chef I., Utterback D., Ahn Y.O., Amorós E., Ashmore P., Auvinen A., Bae J.M., Solano J.B., Biau A., Combalot E., Deboodt P., Diez Sacristan A., Eklof M., Engels H., Engholm G., Gulis G., Habib R., Holan K., Hyvonen H., Kerekes A., Kurtinaitis J., Walker H., Martuzzi M., Mastauskas A., Monnet A., Moser M., Pearce M.S., Richardson D.B., Rodriguez-Artalejo F., Rogel A., Tardy H., Telle-Lamberton M., Turai I., Usel M., Veress K. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ.* 2005 Jul 9; 331(7508): 77. doi: 10.1136/bmj.38499.599861.E0.
7. Jeong M., Jin Y.W., Yang K.H., Ahn Y.O., Cha C.Y. Radiation exposure and cancer incidence in a cohort of nuclear power industry workers in the Republic of Korea, 1992–2005. *Radiat Environ Biophys.* 2010 Mar; 49(1): 47–55. doi: 10.1007/s00411-009-0247-7.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1998. 459 с. [Glantz S. Biomedical statistics. Moscow, 1998. 459 p. (in Russian)].
9. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М., 2006. 528 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S. Health and Health Statistics Manual. Moscow, 2006. 528 p. (in Russian)].
10. Ahlbom A., Norell S. Introduction to Modern Epidemiology. 1990; 222.
11. Marant Micallef C., Shield K.D., Baldi I., Charbotel B., Fervers B., Gilg Soit Ilg A., Guénel P., Olsson A., Rushton L., Hutchings S.J., Straif K., Soerjomataram I. Occupational exposures and cancer: a review of agents and relative risk estimates. *Occup Environ Med.* 2018 Aug; 75(8): 604–614. doi: 10.1136/oemed-2017-104858.
12. Fournier L., Laurent O., Samson E., Caër-Lorho S., Laroche P., Le Guen B., Laurier D., Leuraud K. External radiation dose and cancer mortality among French nuclear workers: considering potential confounding by internal radiation exposure. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016 Nov; 89(8): 1183–1191. doi: 10.1007/s00420-016-1152-4.
13. Olver I.N. Prevention of breast cancer. *Med J Aust.* 2016 Nov 21; 205(10): 475–479. doi: 10.5694/mja16.01007.
14. Engel C.L., Sharima Rasanayagam M., Gray J.M., Rizzo J. Work and Female Breast Cancer: The State of the Evidence, 2002–2017. *New Solut.* 2018 May; 28(1): 55–78. doi: 10.1177/1048291118758460.
15. Wakeford R. The growing importance of radiation worker studies. *Br J Cancer.* 2018 Aug; 119(5): 527–529. doi: 10.1038/s41416-018-0134-6.
16. Deas S.D., Huprikar N., Skabelund A. Radiation exposure and lung disease in today's nuclear world. *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Mar; 23(2): 167–172. doi: 10.1097/MCP.0000000000000349.
17. Zhuntova G.V., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. Risk of stomach cancer incidence in a cohort of Mayak PA workers occupationally exposed to ionizing radiation. *PLoS One.* 2020 Apr 15; 15(4): e0231531. doi: 10.1371/journal.pone.0231531.
18. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S., Rybkina V.L. Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates. *PLoS One.* 2018 Oct 5; 13(10): e0205060. doi: 10.1371/journal.pone.0205060.

Поступила/Received 06.02.2020
Принята в печать/Accepted 20.05.2020

Сведения об авторах

Калинкин Дмитрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела эпидемиологии и профилактики радиационно-химических поражений, ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России (г. Северск, Россия); профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8348-2698. Researcher ID (WOS): A-8134-2017. Author ID (Scopus): 36188174000. ORCID: 0000-0002-6948-6075.

Тахауов Равиль Манихович, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России (г. Северск, Россия); профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5254-2461. Researcher ID (WOS): R-7258-2016. Author ID (Scopus): 55887674100. ORCID: 0000-0002-1994-957X.

Мильто Иван Васильевич, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе, ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России (г. Северск, Россия); профессор кафедры морфологии и общей патологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4919-2033. Researcher ID (WOS): O-2892-2016. Author ID (Scopus): 55360261100. ORCID: 0000-0002-9764-4392.

Карпов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4393-5855. Researcher ID (WOS): R-7251-2016. Author ID (Scopus): 55944449600. ORCID: 0000-0002-0119-2740.

Тахауова Лилия Равильевна, младший научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики радиационно-химических поражений, ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России (г. Северск, Россия). Author ID (Scopus): 57215877347. ORCID: 0000-0002-6261-9795.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Author ID (Scopus): 56626111900. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Ананина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3697-1111. Author ID (Scopus): 56366338100. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

ВКЛАД АВТОРОВ

Калинкин Дмитрий Евгеньевич: разработка концепции научной работы, сбор и интерпретация научных данных, составление черновика рукописи.

Тахауов Равиль Манихович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мильто Иван Васильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Карпов Андрей Борисович: уточнение концепции научной работы, редактирование и дополнение литературного обзора.

Тахауова Лилия Равильевна: статистическая обработка данных, редактирование и дополнение литературного обзора.

Жуйкова Лилия Дмитриевна: статистическая обработка данных, редактирование и дополнение литературного обзора.

Ананина Ольга Александровна: статистическая обработка данных, редактирование и дополнение литературного обзора.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке ФМБА России в рамках Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года» (государственный контракт № 56.002.20.2 от 02.06.2020).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitriy E. Kalinkin, MD, DSc, Assistant Professor, Head of Epidemiological Department, Seversk Biophysical Research Center of the Russian Federal Medical and Biological Agency (Seversk, Russia), Professor of Department of Health Organization and Public Health, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8134-2017. Author ID (Scopus): 36188174000. ORCID: 0000-0002-6948-6075.

Ravil M. Takhauov, MD, Professor, Director, Seversk Biophysical Research Center of the Russian Federal Medical and Biological Agency (Seversk, Russia); Professor of Department of Health Organization and Public Health, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-7258-2016. Author ID (Scopus): 55887674100. ORCID: 0000-0002-1994-957X.

Ivan V. Milto, DSc, Assistant Professor, Deputy Director for Scientific Work, Seversk Biophysical Research Center of the Russian Federal Medical and Biological Agency (Seversk, Russia); Professor of Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-2892-2016. Author ID (Scopus): 55360261100. ORCID: 0000-0002-9764-4392.

Andrey B. Karpov, MD, DSc, Professor, Department of Health Organization and Public Health, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-7251-2016. Author ID (Scopus): 55944449600. ORCID: 0000-0002-0119-2740.

Lilia R. Takhauova, Junior Researcher of Epidemiological Department, Seversk Biophysical Research Center of the Russian Federal Medical and Biological Agency (Seversk, Russia). Author ID (Scopus): 57215877347. ORCID: 0000-0002-6261-9795.

Lilia D. Zhuikova, MD, PhD, Head of Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 56626111900. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Olga A. Ananina, MD, PhD, Senior Researcher of Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 56366338100. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitriy E. Kalinkin: study conception and design, data collection and interpretation, writing of the manuscript.

Ravil M. Takhauov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ivan V. Milto: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey B. Karpov: clarification of the concept of the study, editing and addition of a literary review.

Lilia R. Takhauova: statistical data analysis, editing and supplementing the review.

Lilia D. Zhuikova: statistical data analysis, editing and supplementing the review.

Olga A. Ananina: statistical data analysis, editing and supplementing the review.

Funding

The study was supported by FMBA of Russia within the framework of the Federal Target Program "Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the Period up to 2030" (state contract No. 56.002.20.2 dated 02.06.2020).

Conflict of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-18-30
УДК: 616.33-006.6-08:615.28]-073.756.8

Для цитирования: Амелина И.Д., Карачун А.М., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Артемьева А.С., Багненко С.С., Трофимов С.Л. Возможности компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении степени регресса местнораспространенного рака желудка после проведения неоадъювантной химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 18–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-18-30
For citation: Amelina I.D., Karachun A.M., Nesterov D.V., Shevkunov L.N., Artemieva A.S., Bagnenko S.S., Trofimov S.L. Role of computed tomography with pneumogastrography in determining the regression grade of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 18–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-18-30

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ РЕГРЕССА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

И.Д. Амелина, А.М. Карачун, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов,
А.С. Артемьева, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: dr.innamelina@gmail.com

Аннотация

Введение. Мультимодальный подход в лечении местнораспространенного рака желудка с добавлением дополнительных системных или местных методов (таких как химиотерапия и лучевая терапия) оправдан и способствует улучшению выживаемости пациентов за счет снижения риска рецидива. Развитие противоопухолевой терапии диктует необходимость разработки систем оценки ответа опухоли на новые методы лечения. **Материал и методы.** В исследование вошли 162 пациента с местнораспространенным раком желудка, получавшие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова с 2015 по 2018 г. Все пациенты были прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфодиссекцией и предварительно прошли неоадъювантную полихимиотерапию. Возрастной диапазон составил 30–80 лет. Всем пациентам патоморфологически была определена степень ответа опухоли на проведенную химиотерапию с использованием четырехступенчатой патоморфологической системы степени ответа по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition). Всем пациентам двукратно была проведена компьютерно-томографическая пневмогастрография: на этапе клинического стадирования перед неоадъювантной химиотерапией и после, непосредственно перед операцией. Для каждого пациента проанализировано 96 качественных и количественных биомаркеров визуализации опухоли и парагастральных лимфатических узлов. **Результаты.** Точность определения степени ответа TRG-0/1 с помощью компьютерно-томографической пневмогастрографии составила 82,6 %, TRG-1/2 – 90 %, TRG-2/3 – 88 %. **Обсуждение.** Степень патоморфологического ответа опухоли на проведенное лечение является предиктором отдаленных результатов, однако может быть оценена только после анализа операционного материала, и данный маркер невозможно использовать при неоперабельных случаях и для корректировки химиотерапевтического лечения. Изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли и лимфатических узлов, и их интеграция в клиническую практику могут помочь в определении степени ответа на проведенную терапию и оптимизации лечения. **Заключение.** Предложенный алгоритм оценки степени ответа местнораспространенного рака желудка на химиотерапию (ctTRG) с помощью

биомаркеров визуализации в рамках настоящего пилотного исследования является перспективным прогностическим маркером и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная терапия, лечебный патоморфоз, степень регресса опухоли, биомаркеры визуализации, компьютерно-томографическая пневмогастрография.

ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY WITH PNEUMOGASTROGRAPHY IN DETERMINING THE REGRESSION GRADE OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

I.D. Amelina, A.M. Karachun, D.V. Nesterov, L.N. Shevkunov, A.S. Artemieva,
S.S. Bagnenko, S.L. Trofimov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
68, Leningradskaya st., 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: dr.innamelina@gmail.com

Abstract

Introduction. A multimodal approach to the treatment of locally advanced gastric cancer with the addition of systemic or local treatment methods, such as chemotherapy and radiation therapy, reduces the risk of cancer recurrence, thus improving survival of patients. Advances in anticancer therapy dictate the need to develop systems for assessing tumor response to new treatment modalities. **Material and Methods.** The study included 162 patients with locally advanced gastric cancer who received treatment at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 2015 to 2018. All patients underwent subtotal gastric resection or gastrectomy with lymph node dissection and previously received neoadjuvant polychemotherapy. Patients were in the age range 30 to 80 years old. The tumor pathomorphological response to chemotherapy was assessed in all patients using a pathomorphological response rate system according to the classification of the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA, 3rd English edition). All patients underwent computed tomography with pneumogastrography before neoadjuvant chemotherapy and immediately before surgery. For each of 162 patients, 96 qualitative and quantitative biomarkers of tumor and paragastric lymph node imaging were analyzed. **Results.** The accuracy of determining the tumor response rate using computed tomography with pneumogastrography was 82.6 % for TRG-0/1, 90 % for TRG-1/2, and 88 % for TRG-2/3. **Discussion.** The tumor pathomorphological response to treatment is a predictor of long-term results; however, it can be assessed only after analyzing the surgical specimen, and this marker cannot be used in inoperable cases and for correction of palliative chemotherapy. The study of imaging biomarkers based on quantitative and qualitative data reflecting the histopathological features of the tumor and lymph nodes can help determine the tumor regression grade and optimize treatment. **Conclusion.** The proposed algorithm for assessing the response grade of locally advanced gastric cancer to chemotherapy using imaging biomarkers is a promising prognostic marker and requires further study.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant therapy, pathological response, tumor regression grade, imaging biomarkers, computed tomography with pneumogastrography.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) за 2020 г., рак желудка (РЖ) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости и третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Высокий уровень смертности и неудовлетворительные результаты лечения РЖ в значительной степени связаны с его поздней диагностикой [2].

Хирургический метод остается основным радикальным методом лечения, который увеличивает шансы на ремиссию заболевания [3], хотя у 20–30 % пациентов развивается прогрессирование

[4]. Более 88 % пациентов с прогрессированием заболевания имеют отдаленные метастазы [5]. Исходя из этого, используется мультимодальный подход с добавлением дополнительных системных или местных методов лечения (таких как химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ)), которые могут помочь в улучшении выживаемости пациентов за счет снижения риска рецидива [6]. Преимущество хирургического лечения увеличивается на 13 %, когда оно интегрируется с мультимодальной терапией [7]. Пятилетняя выживаемость для оперированных больных РЖ, получавших неoadъювантную полихимиотерапию (НАПХТ), в среднем составляет 55,3 % с медианой выживаемости

78 мес [8]. J.C. Layke et al. [9] приводят данные о 5-летней выживаемости больных РЖ разных стадий в зависимости от проведенного лечения: при 0 стадии с выполнением гастрэктомии с лимфодиссекцией 5-летняя выживаемость составила 90 %, при субтотальной резекции в комбинации с неоадьювантной ХТ/ХЛТ и/или адьювантной ХТ/ХЛТ выживаемость отличалась: при I стадии составила 58–78 %, при II стадии – 34 %, при III стадии – 8–20 %, при IV стадии – 7 %.

По данным литературы, НАПХТ/НАПХЛТ способствует повышению частоты радикальных гастрэктомий и субтотальных резекций до 89 %, не увеличивая риск послеоперационных осложнений и смертности по сравнению с только хирургией, частота ответов на НАПХТ составляет около 43 %, частота полных патоморфологических ответов достигает 10–25 % [10–13]. Частота радикальных операций (R0) после проведения НАПХТ составляет 81,9–84 % против 66,7–74 % в сравнении с одной только операцией, частота стадии pN0 после проведения НАПХТ составляет 25,7–55,6 %, а без НАПХТ с проведением только операции – 16,9–29,2 % [14, 15].

Британское исследование MAGIC (2006) – первое рандомизированное клиническое исследование, в котором выявлено улучшение выживаемости при периоперационной ХТ по поводу резектабельного рака желудка; показатели 5-летней выживаемости составили 36 % против 23 % в сравнении с операцией как единственным способом лечения [16]. Частота стадии pT0–2 была зафиксирована в 49,9 % случаев у пациентов, получавших НАПХТ, в сравнении с 37,5 % контрольной группы с клинически установленным местнораспространенным раком желудка (МРРЖ) [17].

Развитие противоопухолевой терапии диктует необходимость разработки систем оценки ответа опухоли на новые методы лечения (Tumor Regression Grade, TRG). Основной целью систем TRG является правильное прогнозирование, стратификация пациентов в попытке помочь в принятии клинических решений, повлиять на хирургическую тактику, выбор послеоперационной адьювантной терапии и определение интенсивности наблюдения [18].

В настоящее время нет общепринятой системы как патоморфологической оценки лечебного патоморфоза, так и оценки инструментальными методами диагностики при РЖ. Компьютерная томография (КТ) – метод выбора для клинического стадирования РЖ и оценки эффективности неоадьювантной терапии. Литературные данные основаны чаще всего на визуальном анализе рентгенологических признаков: уменьшение или исчезновение экзофитного или экзогастрального опухолевого компонента, уменьшение степени вовлечения окружающих органов, уменьшение размеров лимфатических узлов. Из количественных

критериев применяется в основном определение толщины опухоли и реже – измерение объема/площади опухоли (КТ-волюмометрия) и оценка плотности. Структурированного алгоритма оценки регресса опухолевого процесса после проведения неоадьювантной терапии с помощью КТ нет. Изучение биомаркеров визуализации на основе количественных и качественных данных, отражающих гистопатологические особенности опухоли, и их интеграция в клиническую практику могут помочь в определении степени ответа на терапию и оптимизации лечения [19].

Целью исследования явилась оценка биомаркеров визуализации при местнораспространенном РЖ с помощью КТ для определения степени регресса рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии.

Материал и методы

Данное исследование одноцентровое ретроспективное, в которое вошли 162 пациента с местнораспространенным раком желудка, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова с 2015 по 2018 г. Все пациенты прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфодиссекцией и предварительно прошли НАПХТ. Для пациентов с M1 применялся индивидуальный междисциплинарный подход с комбинированным системным и местным лечением, и все выявленные метастазы у пациентов данной категории были радикально удалены. Хирургическое лечение олигометастатического РЖ может рассматриваться у больных с хорошим ответом на системную противоопухолевую терапию с возможным достижением R0 резекции [20]. Средний возраст больных – 57,3 года. Все пациенты клинически и патоморфологически стадированы (табл. 1) с учетом Международной классификации стадий злокачественных новообразований – 7-я и 8-я редакции (TNM). Всем пациентам двукратно была проведена компьютерно-томографическая пневмогастрография (КТ-ПГГ): на этапе клинического стадирования перед НАПХТ и после НАПХТ перед операцией.

КТ-пневмогастрография выполнялась на 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе натошак (голодание не менее 6 ч). Использовался неионный йодсодержащий контрастный препарат в объеме 1,5 мл на кг массы тела, который вводили в локтевую вену со скоростью 3,5 мл/с с помощью инжектора, с последующим введением физиологического раствора с той же скоростью. Сканирование проводилось сначала в артериальную, затем в портальную фазы. Параметры артериальной фазы: kV – 120, mAs – 250, толщина среза – 2 мм, интервал реконструкции – 1 мм, Pitch – 1, задержка сканирования – Bolus tracking, позиция ROI – брюшная аорта, значение ROI – 150 HU.

Параметры портальной фазы: kV – 120, mAs – 250, толщина среза – 2 мм, интервал реконструкции – 1 мм, Pitch – 1, задержка сканирования – Care Bolus + 50–60 с. После окончания портальной фазы сканирования пациент *per os* принимал газообразующую смесь в составе Acidum Citricum – $1 \pm 0,5$ г, растворенной в 5 ± 1 мл воды, и Natrii Bicarbonati – $2 \pm 0,5$ г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл. Затем выполнялась ранняя отсроченная фаза. Параметры ранней отсроченной фазы: kV – 120, mAs – 250, толщина среза – 2 мм, интервал реконструкции – 1 мм, Pitch – 1, задержка сканирования – Care Bolus + 240–300 с. Использовалось полипозиционное сканирование в отсроченную фазу: при локализации опухоли в кардиальном отделе и своде желудка – на животе, в том числе для оценки возможного распространения на пищевод, в антральном отделе – на левом боку, в частности, для исключения распространения на двенадцатиперстную кишку, при локализации опухоли в теле желудка – на спине [21].

При оценке ответа на лечение патоморфологическая стадия определена с учетом международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (AJCC, 8th edition). Всем пациентам патоморфологически определена степень ответа опухоли на НАПХТ. Для этого выполнялась оценка пролиферативных изменений опухолевых клеток, оценивались элементы соединительной ткани, выраженность фиброза, некроза, воспалительной инфильтрации. Использовалась четырехступенчатая патоморфологическая градация степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition), основанная на соотношении остаточной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли (табл. 2).

С помощью КТ проанализированы количественные и качественные биомаркеры визуализации рака желудка и парагастральных лимфатических узлов, которые способны отражать морфологические особенности опухоли. Измерение денситометрических показателей плотности опухоли желудка проводилось в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования в пяти разных точках. Двукратно вручную проводилось измерение объема опухоли при компьютерно-томографической пневмогастрографии, выполненной как перед проведением НАПХТ, так и после НАПХТ перед оперативным вмешательством. Фиксировались линейные размеры региональных парагастральных лимфатических узлов в аксиальной плоскости по короткой и по длинной оси. Измерялись парагастральные лимфатические узлы наиболее крупных размеров, которые считались метастатически пораженными по данным КТ (N+). Если лимфатические узлы были без признаков структурных изменений и пациент трактовался по данным КТ как N0, то измерялись наиболее крупные региональные

парагастральные лимфатические узлы. Проводились измерения денситометрических показателей плотности региональных парагастральных лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования. Все показатели биомаркеров визуализации фиксировались двукратно – как до начала терапевтического лечения, так и после, непосредственно перед операцией. На каждого пациента было изучено 96 качественных и количественных биомаркеров визуализации.

Анализ биомаркеров визуализации проводился с помощью специализированного для статистической обработки данных языка программирования R с применением программных модулей для вычислительной и графической обработки данных – стандартных библиотек и библиотек random Forest [22], caret [23], pROC [24], ggplot2 [25], party [26], dplyr [27] и tidyr [28]. Прогностическая модель была построена методом дерева условного вывода (Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией. При анализе диагностической эффективности методов исследования проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника).

Результаты

В группе исследования в зависимости от степени патоморфологического ответа на НАПХТ пациенты распределились следующим образом: 14 (8,64 %) – с отсутствием ответа (pTRG-0), 95 (58,64 %) – со слабым ответом (pTRG-1), 42 (25,93 %) – со значительным ответом (pTRG-2), 11 (6,79 %) – с полным ответом (pTRG-3) (табл. 3).

Соотношение степени патоморфологического ответа с результатами биопсии, проведенной перед началом НАПХТ, и операционного материала отличалось (табл. 4, 5). Увеличение объема опухоли наблюдалось крайне редко – в 6 (3,7 %) случаях, в том числе и при отсутствии эффекта ХТ. Из графика (рис. 1) следует, что по степени изменения объема невозможно однозначно установить степень регресса, и это характерно для опухоли любого гистологического типа.

Чем выше была степень регресса, тем большее наблюдалось уменьшение объема опухоли (табл. 6). Тем не менее из графика (рис. 2) видно, что не существует порога изменения объема опухоли, позволяющего выделить отдельную категорию степени TRG. Если объем не меняется, то вряд ли имеет место полный регресс. Не определялось какой-либо четкой связи между степенью изменения объема, гистологическим типом опухоли и степенью регресса на фоне проведенной НАПХТ.

Для всех пациентов данного исследования проанализированы следующие КТ-характеристики (качественные и количественные биомаркеры визуализации) при различных степенях патоморфологического регресса: максимальный размер

Таблица 1/Table 1

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of patients

Пол/Gender		Мужчины – 99 (61,1 %)/Men – 99 (61.1 %) Женщины – 63 (38,9 %)/Women – 63 (38.9 %)	
Возраст/Age		От 30 до 80 лет (средний возраст – 57,3)/ From 30 to 80 years (median age: 57.3 years)	
Локализация опухоли/Tumor location			
Верхняя треть/Upper third		14 (8,6 %)	
Средняя треть/Middle third		7 (4,3 %)	
Нижняя треть/Lower third		14 (8,6 %)	
Два смежных отдела (2/3)/Two adjacent parts (2/3)		73 (45,1 %)	
Три отдела (3/3)/Three parts (3/3)		54 (33,3 %)	
Тип опухоли по классификации Borrmann/Tumor type according to Borrmann's classification			
Полиповидный/Polypoid		6 (3,7 %)	
Язвенный/Ulcerative		10 (6,2 %)	
Язвенно-инфильтративный/Ulcerative infiltrative		104 (64,2 %)	
Инфильтративный/Infiltrative		42 (25,9 %)	
Тип опухоли по классификации Lauren/Tumor type according to Lauren's classification			
Кишечный/Intestinal		32 (19,8 %)	
Диффузный/Diffuse		61 (37,7 %)	
Смешанный/Mixed		14 (8,6 %)	
Неопределенный/Indeterminate		44 (27,2 %)	
Недифференцируемый/Undifferentiated		11 (6,8 %)	
Гистологический тип опухоли/Histological type of tumor		Данные биопсии/ Biopsy data	Операционные данные/ Surgery data
G1		8 (4,9 %)	10 (6,2 %)
G2		33 (20,4 %)	21 (12,9 %)
G3		60 (37,0 %)	44 (27,2 %)
Муцинозная карцинома/Mucinous carcinoma		–	2 (1,2 %)
Перстневидноклеточный рак/Signet ring carcinoma		37 (22,8 %)	22 (13,6 %)
Перстневидноклеточный рак + рак из плохо сцепленных клеток/Signet ring carcinoma + Poorly cohesive carcinoma		2 (1,2 %)	12 (7,4 %)
Рак из плохо сцепленных клеток/Poorly cohesive carcinoma		6 (3,7 %)	26 (16,1 %)
Смешанная аденокарцинома/Mixed adenocarcinoma		15 (9,3 %)	14 (8,6 %)
Полный патоморфологический регресс/ Complete pathological response		–	11 (6,8 %)
Опухолевые клетки при биопсии желудка не получены/ Tumor cells were not obtained during gastric biopsy		1 (0,6 %)	–
Стадия (ctTNM)/Stage (ctTNM)			
I	4 (2,5 %)	ctT2N0M0 – 4	
IIA	1 (0,6 %)	ctT2N1M0 – 1	
IIIB	7 (4,3 %)	ctT3N0M0 – 6; ctT4aN0M0 – 1	
III	101 (62,4 %)	ctT3N1M0 – 24; ctT3N2M0 – 25; ctT3N3aM0 – 16; ctT3N3bM0 – 3; ctT4aN1M0 – 3; ctT4aN2M0 – 7; ctT4aN3aM0 – 11; ctT4aN3bM0 – 12	
IVA	10 (6,2 %)	ctT4bN1M0 – 1; ctT4bN2M0 – 2; ctT4bN3aM0 – 2; ctT4bN3bM0 – 5;	
IVB	39 (24,1 %)	ctT3N1M1 – 3; ctT3N3aM1 – 2; ctT3N3bM1 – 1; ctT4aN2M1 – 1; ctT4aN3aM1 – 7; ctT4aN3bM1 – 17; ctT4bN2M1 – 1; ctT4aN3bM1 – 7	
Стадия (yctTNM)/Stage (yctTNM)			
I	6 (3,7 %)	yctT2N0M0 – 6;	
II	37 (22,8 %)	yctT2N1M0 – 10; yctT2N2M0 – 4; yctT3N0M0 – 4; yctT3N1M0 – 18; yctT4aN0M0 – 1	

Окончание таблицы 1/End of table 1

III	80 (49,4 %)	ypT2N3aM0 – 2; ypT3N2M0 – 25; ypT3N3aM0 – 21; ypT3N3bM0 – 7; ypT4aN1M0 – 1; ypT4aN2M0 – 4; ypT4aN3aM0 – 4; ypT4aN3bM0 – 11; ypT4bN2M0 – 1; ypT4bN3aM0 – 2; ypT4bN3bM0 – 2
IV	39 (24,1 %)	ypT2N1M1 – 1; ypT2N3aM1 – 1; ypT3N1M1 – 2; ypT3N3aM1 – 3; ypT3N3bM1 – 4; ypT4aN2M1 – 2; ypT4aN3aM1 – 5; ypT4aN3bM1 – 16; ypT4bN3bM1 – 5
Стадия (ypTNM)/Stage (ypTNM)		
0	11 (6,8 %)	ypT0N0M0 – 11
I	24 (14,8 %)	ypT1aN0M0 – 5; ypT1bN0M0 – 3; ypT1aN1M0 – 1; ypT2N0M0 – 15
II	50 (30,9 %)	ypT1bN3aM0 – 1; ypT2N1M0 – 4; ypT2N2M0 – 1; ypT3N0M0 – 24; ypT3N1M0 – 16; ypT4aN0M0 – 4
III	40 (24,7 %)	ypT2N3aM0 – 3; ypT3N2M0 – 14; ypT3N3aM0 – 6; ypT3N3bM0 – 4; ypT4aN1M0 – 1; ypT4aN2M0 – 3; ypT4aN3aM0 – 4; ypT4aN3bM0 – 1; ypT4bN1M0 – 1; ypT4bN2M0 – 1; ypT4bN3aM0 – 1; ypT4bN3bM0 – 1
IV	37 (22,8 %)	ypT3N0M1 – 4; ypT3N1M1 – 4; ypT3N2M1 – 4; ypT3N3aM1 – 2; ypT3N3bM1 – 1; ypT4aN0M1 – 2; ypT4aN2M1 – 3; ypT4aN3aM1 – 9; ypT4aN3bM1 – 4; ypT4bN1M1 – 1; ypT4bN3aM1 – 1; ypT4bN3bM1 – 2
pTRG (JGCA)		
	0	14 (8,6 %)
	1	95 (58,6 %)
	2	42 (25,9 %)
	3	11 (6,8 %)

Таблица 2/Table 2

Патоморфологическая градация степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition)

Tumor regression grading (TRG) according to the classification of the Japan Gastric Cancer Association (JGCA, 3rd English edition)

Степень ответа (TRG)/ Tumor regression grading		Эффект/Response
0 степень/ grade 0	TRG-0	Нет эффекта (признаки регресса отсутствуют)/ no response (no signs of regression)
I степень/ grade I	TRG-1	Слабый эффект/ mild response
	TRG-1a	Жизнеспособные опухолевые клетки занимают >2/3 области опухоли/ viable tumor cells occupy >2/3 of the tumor area
	TRG-1b	Жизнеспособные опухолевые клетки остаются >1/3 области опухоли, но <2/3/ viable tumor cells remain >1/3 of the tumor area, but <2/3
II степень/ grade II	TRG-2	Значительный эффект (жизнеспособные опухолевые клетки занимают <1/3 области опухоли)/ considerable effect (viable tumor cells occupy <1/3 of the tumor area)
III степень/ grade III	TRG-3	Полный ответ (нет жизнеспособных опухолевых клеток)/ complete response (no viable tumor cells)

Таблица 3/Table 3

Распределение пациентов в зависимости от степени патоморфологического ответа на НАПХТ
Distribution of patients depending on the pathomorphological response to NAPCT

pTRG (JGCA)	n=162 (100 %)
0	14 (8,64%)
1	95 (58,64 %)
2	42 (25,93%)
3	11 (6,79%)

Таблица 4/Table 4

Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с патоморфологическими данными биопсии

Correlation of the grade of pathomorphological response to NAPCT with pathomorphological biopsy findings

Патоморфологические данные (биопсия)/ Pathomorphological biopsy findings	pTRG-0 (JGCA)	pTRG-1 (JGCA)	pTRG-2 (JGCA)	pTRG-3 (JGCA)
G1	0 (0 %)	8 (4,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
G2	3 (1,9 %)	16 (9,9 %)	8 (4,9 %)	6 (3,7 %)
G3	7 (4,3 %)	36 (22,2 %)	13 (8,0 %)	4 (2,5 %)
Mucinous	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
SRCC	2 (1,2 %)	19 (11,7 %)	16 (9,9 %)	0 (0 %)
PCC	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
SRCC + PCC	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
Mixed Ac	1 (0,6 %)	12 (7,4 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
0	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примечание: G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плохо сцепленных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; 0 – не получено опухолевых клеток при проведении биопсии.

Notes: G1 – well differentiated adenocarcinoma; G2 – moderately differentiated adenocarcinoma; G3 – poorly differentiated adenocarcinoma; Mucinous – mucinous carcinoma; SRCC – signet ring cell carcinoma; PCC – poorly cohesive carcinoma; Mixed Ac cells – mixed adenocarcinoma; 0 – no tumor cells were obtained during biopsy.

Таблица 5/Table 5

Соотношение степени патоморфологического ответа на НАПХТ с патоморфологическими данными операционного материала

Correlation of the grade of pathomorphological response to NAPCT with pathomorphological findings of surgical specimens

Патоморфологические данные (операционный материал)/ Pathomorphological findings of surgical specimens	pTRG-0 (JGCA)	pTRG-1 (JGCA)	pTRG-2 (JGCA)	pTRG-3 (JGCA)
G1	0 (0 %)	5 (3,1 %)	5 (3,1 %)	0 (0 %)
G2	2 (1,2 %)	15 (9,3 %)	4 (2,5 %)	0 (0 %)
G3	5 (3,1 %)	29 (17,9 %)	10 (6,2 %)	0 (0 %)
Mucinous	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
SRCC	2 (1,2 %)	14 (8,6 %)	6 (3,7 %)	0 (0 %)
PCC	3 (1,9 %)	14 (8,6 %)	9 (5,6 %)	0 (0 %)
SRCC + PCC	1 (0,6 %)	7 (4,3 %)	4 (2,5 %)	0 (0 %)
Mixed Ac	1 (0,6 %)	10 (6,2 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
Complete response	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (6,8 %)

Примечание: G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умереннодифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; Mucinous – муцинозная карцинома; SRCC – перстневидноклеточная карцинома; PCC – рак из плохо сцепленных клеток; Mixed Ac – смешанная аденокарцинома; Complete response – полный патоморфологический регресс после проведения НАПХТ.

Notes: G1 – well differentiated adenocarcinoma; G2 – moderately differentiated adenocarcinoma; G3 – poorly differentiated adenocarcinoma; SRCC – signet ring cell carcinoma; PCC – poorly cohesive carcinoma; Mixed Ac – mixed adenocarcinoma; Complete response – complete pathological regression after NAPCT.

Таблица 6/Table 6

Соотношение изменения объема опухоли и степени патоморфологического ответа на НАПХТ

Correlation between changes in tumor volume and the grade of pathomorphological response to NAPCT

pTRG (JGCA)	pTRG-0	pTRG-1	pTRG-2	pTRG-3
Степень уменьшения объема (среднее значение)/ Tumor volume reduction rate (average)	0 %	11 %	22 %	67 %

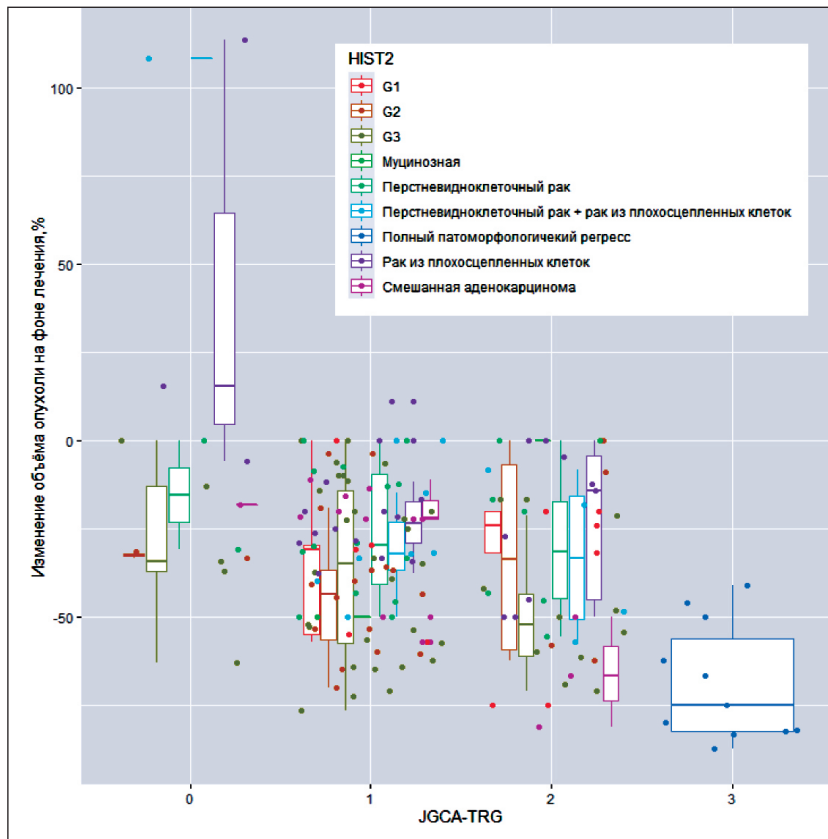


Рис. 1. Изменение объема (%) различных типов РЖ на фоне лечения в зависимости от степени патоморфологического регресса (pTRG (JGCA))
Fig. 1. Changes in the volume (%) of various types of gastric cancer during treatment, depending on the pathological tumor regression grade (pTRG (JGCA))

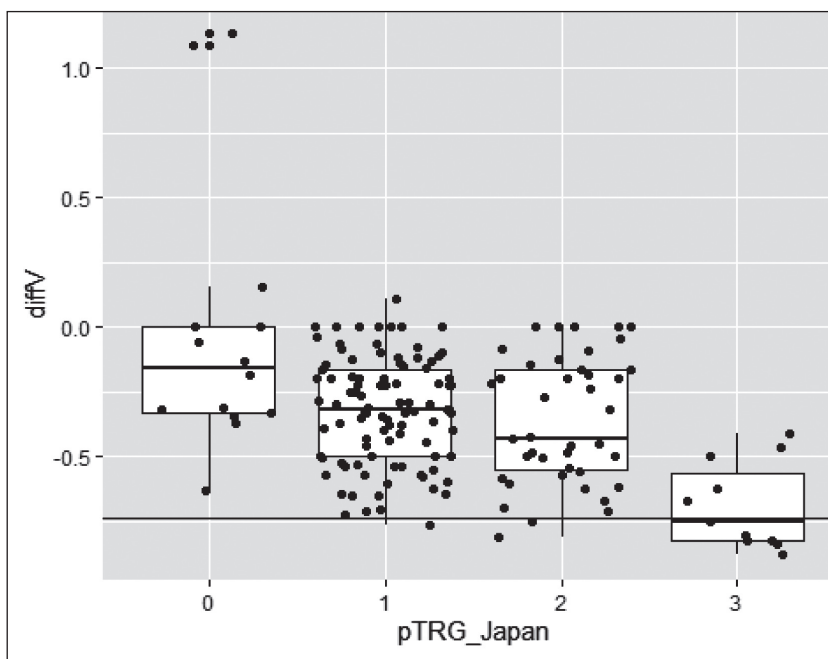


Рис. 2. Изменение объема опухоли в зависимости от степени патоморфологического регресса (pTRG (JGCA))
Fig. 2. Changes in the tumor volume depending on the pathological tumor regression grade (pTRG (JGCA))

опухоли желудка (мм), объем опухоли желудка до НАПХТ и после НАПХТ (мм³), максимальные размеры парагастральных лимфатических узлов (мм) по длинной и по короткой оси до НАПХТ и после НАПХТ, показатели плотности (HU) опухоли желудка и лимфатических узлов в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования до и после НАПХТ. В общей сложности для решения поставленной задачи мы оценили 96 биомаркеров

визуализации опухоли и парагастральных лимфатических узлов. Результаты, представленные в виде «площадь под ROC кривой (нижняя граница 95 % доверительного интервала – верхняя граница 95 % доверительного интервала)» (рис. 3). Низкие значения площади под ROC кривой для большинства показателей демонстрируют их низкую диагностическую эффективность в определении степени TRG.

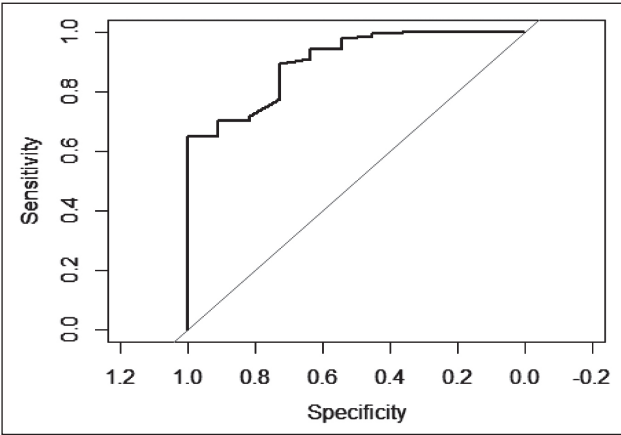


Рис. 3. ROC кривая для дифференцировки TRG-0,1,2 и TRG-3 по данным относительной разницы объема
Fig. 3. ROC curve for differentiation of TRG-0,1,2 and TRG-3 according to the data of the relative difference in the tumor volume

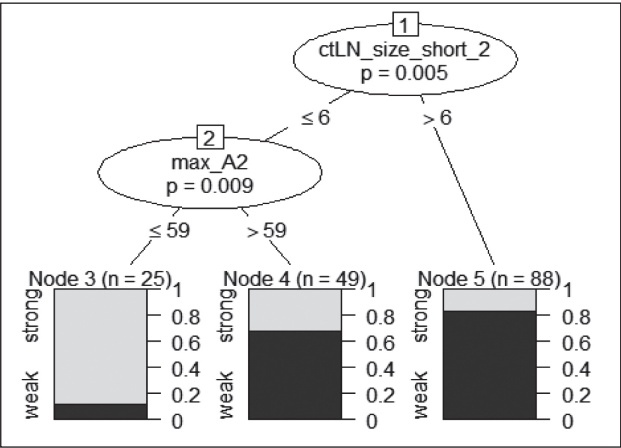


Рис. 4. Прогностическая модель, построенная методом дерева условного вывода (Conditional Inference Trees) с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret. ctLN_size_short_2 – размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ по данным КТ-ПГГ; *max_A2 – максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу сканирования при КТ-ПГГ, выполненной после проведения НАПХТ
Fig. 4. Conditional Inference Trees predictive model with triple 10-block cross-validation using the R programming language and the caret library
ctLN_size_short_2 – the size of the largest paraogastric lymph node along the short axis after NAPCT according to CT-PGG; max_A2 – maximum CT-density of the tumor in the arterial phase of scanning with CT-PGG performed after NAPCT

Наиболее высокое значение было получено для разницы объемов в разделении TRG-0,1,2 и TRG-3 и в отношении размеров лимфатических узлов при разделении TRG-0,1,2 и TRG-3. Анализ диагностической эффективности показывает, что если опухоль уменьшилась меньше чем на 73,8 %, то с точностью 98,01 % может быть исключен вариант ответа TRG-3. Однако если степень уменьшения превышала 73,8 %, то категория TRG-3 может быть установлена с 67 % точностью. Если объем опухоли уменьшился на 73,8 %, то в 67 % случаев был зарегистрирован ответ pTRG-3, в 33 % – pTRG-0,1,2. Таким образом, согласно ROC-анализу, оптимальным порогом изменения объема для исключения TRG-3 является 73,8 %. При таком пороге специфичность составляет 54,5 %, чувствительность – 98,01 %, прогностическая значимость отрицательного ответа – 67 %.

В качестве прогнозируемой степени ответа мы выбрали степень патоморфоза TRG (JGCA), упрощенную до двух степеней: хороший ответ, куда входили TRG-2 и TRG-3, и плохой ответ, куда входили TRG-0 и TRG-1. На основании проанализированных данных построена прогностическая модель методом дерева условного вывода с трехкратной 10-блочной перекрестной валидацией с помощью языка программирования R и библиотеки caret (рис. 4).

Согласно полученной прогностической модели, если размер наибольшего парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ превышал 6 мм, то имелся слабый ответ на лечение – TRG-0/1, если размер парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ был меньше или равен 6 мм и максимальная КТ-плотность опухоли в артериальную фазу при КТ-исследовании после НАПХТ была меньше или равна 59 HU, то определялся ответ категории TRG-2/3, если плотность опухоли была больше 59 HU, то – TRG-1/2 (рис. 5). Точность определения TRG-0/1 составила 82,6 %, TRG-1/2 – 90,0 %, TRG-2/3 – 88 %. Ошибки в определении TRG фиксировались в 18 % случаев (каждый 5-й случай), большая часть ошибок приходилась на pTRG2 (табл. 7).

Таким образом, если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный при КТ-ПГГ после проведения НАПХТ, составляет >6 мм, то степень ответа по КТ

Таблица 7/Table 7

Сопоставление ctTRG и pTRG
Comparison of ctTRG and pTRG

TRG JGCA	pTRG-0	pTRG-1	pTRG-2	pTRG-3
ctTRG-0/1	12,5	70,1	15,1	2,3
ctTRG-1/2	4,0	63,0	27,0	6,0
ctTRG-2/3	4,0	8,0	64,0	24,0

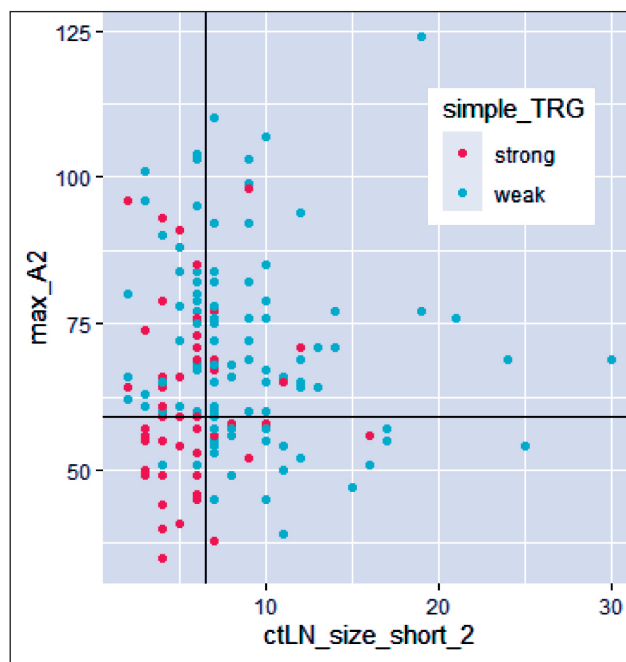


Рис. 5. Связь между максимальной плотностью опухоли в артериальную фазу сканирования при КТ-ПГГ после НАПХТ и размером парагастрального лимфатического узла по короткой оси после проведения НАПХТ при TRG-0/1 TRG-2/3
Fig. 5. Relationship between the maximum tumor density in the arterial phase of scanning with CT-PGG after NAPCT and the size of the paraaortic lymph node along the short axis after NAPCT at TRG-0/1 TRG-2/3

возможно расценивать как $ctTRG-0/1$ с точностью 82,6 %. Если максимальный размер по короткой оси парагастрального лимфатического узла, измеренный при КТ-ПГГ после проведения НАПХТ ≤ 6 мм, то следующим этапом необходимо получить максимальные денситометрические показатели плотности опухоли в артериальную фазу сканирования при КТ-ПГГ после проведения НАПХТ. При показателях плотности опухоли >59 HU с точностью 90 % возможно расценивать степень регресса как $ctTRG-1/2$, если ≤ 59 HU – с точностью 88 % возможен ответ $ctTRG 2/3$. На основании вышеизложенного с помощью КТ-пневмогастрографии разработан оригинальный алгоритм оценки степени регресса МРРЖ после НАПХТ на этапе клинического стадирования [29].

Обсуждение

Степень патоморфологического ответа опухоли на лечение может быть оценена только после анализа операционного материала, данный маркер невозможно использовать при неоперабельных случаях и для корректировки лекарственной терапии. Однако для планирования тактики лечения необходимо понимать степень регресса опухоли, которая является предиктором отдаленных результатов. Пятилетняя выживаемость у пациентов с патоморфологическим ответом после комбинированного лечения достигает 83 %, а без ответа на НАПХТ – 31 % [30].

P. Achilli et al. [31] демонстрируют важное значение оценки радиологического ответа наряду с патоморфологической оценкой TRG как предикторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости в случае полного и субтотального патоморфологического регресса не была достигнута за период 25,7 мес наблюдения, медиана общей выживаемости в таком случае составила 52,8 мес, для частичного или отсутствующего патоморфологического регресса медиана безрецидивной и общей выживаемости – 20,1 и 35,5 мес. Для рентгенологического полного и субтотального регресса медиана безрецидивной и общей выживаемости не была достигнута за период 36,6 мес наблюдения, при стабилизации и прогрессировании процесса составила 20,9 и 35,6 мес.

Изменение размеров опухоли является индикатором изменения количества опухолевых клеток и рентгенологическим биомаркером ответа на лечение [32]. Цитотоксическое химиотерапевтическое воздействие, направленное главным образом на устранение опухолевых клеток, может быть оценено с помощью изменения размера опухоли. J. Lu et al. [33] считают, что добавление такого критерия, как размер опухоли, к TNM-стадии увеличивает точность прогноза 5-летней выживаемости с 75,4 до 77,9 %. Однако цитостатики, останавливая опухолевый рост, не обязательно приводят к ликвидации опухолевых клеток и уменьшению размеров опухоли, поэтому любая комбинация количественных и качественных характеристик опухоли может быть использована в качестве биомаркеров визуализации ответа на лечение. Хотя изменение объема опухоли отражает изменение количества опухолевых клеток, в настоящее время нет рекомендаций по оценке ответа на лечение на основе данного биомаркера визуализации, и его значение остается спорным. Некоторые авторы считают, что изменение объема может быть результатом изменения соотношения неклочных компонентов опухоли и жизнеспособных опухолевых клеток [34]. S.M. Lee et al. [35] сообщают о незначительной корреляции изменения объема РЖ с патоморфологической степенью регресса. Использование опции измерения объема/площади опухоли (КТ-волнометрия) может быть полезно в определении степени регресса, когда изменение объема достигает 35,6 %, чувствительность и специфичность метода КТ составляют 100 и 58,8 %. Новые схемы терапии в определенных случаях могут вызвать парадокс увеличения размера опухоли после лечения, несмотря на благоприятный ответ, и наоборот, небольшое изменение морфологических признаков после определенных цитостатических препаратов может быть неправильно классифицировано как стабилизация процесса, несмотря на клиническое прогрессирование. Эта проблема может быть в некоторой степени решена путем комбинированной оценки количественных и качественных биомаркеров визуализации с добавле-

нием таких критериев, как изменение плотности, что характеризует изменение ангиогенеза опухоли, определяет наличие некроза, фиброза. X. Ji et al. [36], оценивая плотность опухоли в артериальную фазу сканирования при проведении КТ, продемонстрировали, что кровоснабжение РЖ может быть предиктором ответа на ХТ. Хорошее кровоснабжение опухоли было связано со значительно лучшим клиническим и патологическим ответом на ХТ, чем плохое кровоснабжение, общая 3-летняя выживаемость была выше в первой группе – 78,57 % по сравнению со второй – 54,44 %. K. Liu et al. [37] рекомендуют адаптировать критерии Choi, используемые для оценки эффектов лечения гастроинтестинальных опухолей и заключающие в себе измерение не только линейных размеров, но и денситометрических показателей плотности с помощью КТ в оценке степени регрессии РЖ после НАПХТ. Многие исследования демонстрируют положительные аспекты в применении КТ-перфузии с анализом параметров кровотока в опухоли, однако данный метод не стандартизован и имеет ряд ограничений. Например, в случае размера опухоли менее 2,8 см и более 6,5 см оценка становится затруднительной, артефакты из-за дыхания могут ограничивать качество изображений и получение результатов, также имеет место большая доза ионизирующего излучения [38]. J.T. Hallinan et al. [39] приводят данные об оценке кровотока с помощью КТ-перфузии, сообщая, что снижение значения кровотока может отражать как степень регресса на фоне НАПХТ, так и характеризовать высокий потенциал злокачественности опухоли. H.M. Lundsgaard et al. [40] сообщают о 69 % чувствительности и 58 % специфичности КТ-перфузии

для прогнозирования ответа опухоли на НАПХТ, в качестве единственного диагностического теста данный метод недостаточен для принятия клинических решений. Обязательным является интеграция оценки лимфатических узлов в систему TRG при местнораспространенном РЖ, поскольку ответ, оцененный только в первичной опухоли, не может самостоятельно отражать химиотерапевтический эффект или прогноз. В настоящем исследовании на основании качественных и количественных биомаркеров визуализации опухоли и лимфатических узлов разработан оригинальный алгоритм оценки степени ответа МРРЖ после проведения НАПХТ на этапе клинического стадирования. Взяв за основу четырехступенчатую патоморфологическую градацию степени ответа (TRG) по классификации Японской ассоциации рака желудка (JGCA, 3rd English edition), основанную на соотношении остаточной опухолевой ткани, способной к пролиферации, к ложу опухоли, с помощью КТ-ПГТ степень ответа TRG-0/1 возможно расценивать с точностью 82,6 %, TRG-1/2 – с точностью 90 %, TRG-2/3 – с точностью 88 %.

Заключение

Разработана простая воспроизводимая регрессионная система оценки cTRG с четкими критериями, которая позволит планировать тактику и оценивать эффективность лечения. Предложенный алгоритм оценки степени ответа местнораспространенного рака желудка на химиотерапию с помощью биомаркеров визуализации в рамках настоящего пилотного исследования является перспективным прогностическим маркером и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory [Internet]. URL: <https://gco.iarc.fr/resources.php> (cited 14.03.2021).
2. Клинические рекомендации. Рак желудка. М.: Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии, 2018. 34 с. [Clinical recommendations. Stomach cancer. Moscow: Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Clinical Oncology. 2018. 34 p. (in Russian)].
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдикhakимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. Практическая онкология. 2001; 3(7): 18–24. [Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Abdikhakimov A.N., Marchuk V.A. Stomach cancer: what determines the standards of surgical treatment. Practical Oncology. 2001; 3(7): 18–24. (in Russian)].
4. Kanaji S., Suzuki S., Matsuda Y., Hasegawa H., Yamamoto M., Yamashita K., Oshikiri T., Matsuda T., Nakamura T., Sumi Y., Kakeji Y. Recent updates in perioperative chemotherapy and recurrence pattern of gastric cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2018 Aug 29; 2(6): 400–405. doi: 10.1002/ags3.12199.
5. Mokadem I., Dijksterhuis W.P.M., van Putten M., Heuthorst L., de Vos-Geelen J.M., Haj Mohammad N., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Laarhoven H.W.M., Verhoeven R.H.A. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. Gastric Cancer. 2019 Nov; 22(6): 1263–1273. doi: 10.1007/s10120-019-00956-6.
6. Giampieri R., Del Prete M., Cantini L., Baleani M. G., Bittoni A., Maccaroni E., Berardi R. Optimal management of resected gastric cancer. Cancer Manag Res. 2018; 10: 1605–1618. doi: 10.2147/CMAR.S151552.
7. Quadri H.S., Hong Y.K., Al-Refaie W.B. Approach to the surgical management of resectable gastric cancer. Clin Advan Hematol Oncol. 2016; 14 (4): 249–57.

8. Coimbra F., de Jesus V., Ribeiro H., Diniz A.L., de Godoy A.L., de Farias I.C., Felismino T., Mello C., Almeida M.F., Begnami M., Dias-Neto E., Riechelmann R., da Costa W.L.Jr. Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery. Ann Surg Oncol. 2019; 26(11): 3618–3626. doi: 10.1245/s10434-019-07454-0.
9. Layke J.C., Lopez P.P. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. Am Fam Physic. 2004; 69(5): 1133–1140.
10. Кудрявцев Д.Д., Скоропад В.Ю., Каприн А.Д., Иванов С.А., Титова Л.Н., Гулидов И.А. Оценка безопасности комплексного лечения (продолжительная неoadъювантная химиолучевая терапия в режиме гиперфракционирования с последующей гастрэктомией D2) при местно-распространенном раке желудка. Радиация и риск. 2019; 28(32): 47–53. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-47-53. [Kudryavtsev D.D., Skoropad V.Yu., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Titova L.N., Gulidov I.A. Safety assessment of complex treatment (prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy in the hyperfractionation mode followed by D2 gastrectomy) in locally advanced stomach cancer. Radiation and Risk. 2019; 28 (32): 47–53. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-47-53.
11. Luo H., Wu L., Huang M., Jin Q., Qin Y., Chen J. Postoperative morbidity and mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancers: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018; 97 (43): e12932. doi: 10.1097/MD.00000000000012932.
12. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Жаворонкова Е.С., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 21–27. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Sokolov P.V., Zhavoronkova Ye.S., Silanteva N.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients: a

- multi-center randomized study. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 21–27. (in Russian)]. doi: 10.1219/1814-4861-2020-19-5-21-27.
13. Yoshikawa T., Tanabe K., Nishikawa K., Ito Y., Matsui T., Kimura Y., Hirabayashi N., Mikata S., Iwahashi M., Fukushima R., Takiguchi N., Miyashiro I., Morita S., Miyashita Y., Tsuburaya A., Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jan; 21(1): 213–9. doi: 10.1245/s10434-013-3055-x.
 14. Ramachandra G.V., Raju K., Rao T.S., Patnaik N.S., Murthy S. Prospective Randomized Controlled Study Comparing Primary Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Gastric Carcinoma. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Jun; 10(2): 245–250. doi: 10.1007/s13193-019-00908-7.
 15. Xu A.M., Huang L., Liu W., Gao S., Han W.X., Wei Z.J. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Jan 30; 9(1): e86941. doi: 10.1371/journal.pone.0086941.
 16. Choi A.H., Kim J., Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(24): 7343–7348. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7343.
 17. Li W., Qin J., Sun Y.H., Liu T.S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 28; 16(44): 5621–8. doi: 10.3748/wjg.v16.i44.5621.
 18. Fanelli G.N., Loupakis F., Smyth E., Scarpa M., Lonardi S., Pucciarelli S., Munari G., Rugge M., Valeri N., Fassan M. Pathological Tumor Regression Grade Classifications in Gastrointestinal Cancers: Role on Patients' Prognosis. *Int J Surg Pathol*. 2019 Dec; 27(8): 816–835. doi: 10.1177/1066896919869477.
 19. Rezaei P., Pisaneschi M.J., Feng C., Yaghamai V. A radiologist's guide to treatment response criteria in oncologic imaging: anatomic imaging biomarkers. *Am J Roentgenol*. 2013 Aug; 201(2): 237–45. doi: 10.2214/AJR.12.9862.
 20. Lin J.T. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan; 12(1): 135–8. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.064.
 21. Амелина И.Д., Мищенко А.В. Способ компьютерно-томографического исследования желудка. Патент РФ № 2621952. Заявл. 01.04.2016; Опубли. 08.06.2017. [Amelina I.D., Mishchenko A.V. Method of computed tomographic examination of the stomach. The patent of the Russian Federation No 2621952. 08.06.2017. (in Russian)].
 22. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001; 45: 5–32. doi: 10.1023/A:1010933404324.
 23. Kuhn M., Wing J., Weston S., Williams A., Keefer C., Engelhardt A., Cooper T., Mayer Z., Kenkel B., Team R.C., Benesty M., Lescarbeau R., Ziem A., Scrucca L., Tang Y., Candan C. Caret: Classification and Regression Training [Internet]. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=caret> (cited 14.03.2021).
 24. Robin X., Turck N., Hainard A., Tiberti N., Lisacek F., Sanchez J.C., Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17; 12: 77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
 25. Wickham H. *GGPLOT2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag. New York, 2016. 268 p.
 26. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *J Comput Graph Stat*. 2006; 15(3): 651–74.
 27. Wickham H., Francois R., Henry L., Muller K. *DPLYR: A Grammar of Data Manipulation* [Internet]. R package version 0.8.5. New York, 2020. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr> (cited 14.03.2021).
 28. Wickham H., Henry L. *TIDYR: Tidy Messy Data* [Internet]. R package version 1.0.2. New York, 2020. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr> (cited 14.03.2021).
 29. Амелина И.Д., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М. Способ определения степени регрессии местнораспространенного рака желудка после проведения неoadъювантной химиотерапии методом компьютерной томографии. Патент РФ № 2749359. Заявл. 23.11.2020; Опубли. 09.06.2021. [Amelina I.D., Nesterov D.V., Shevkunov L.N., Karachun A.M. A method for determining the degree of regression of locally advanced stomach cancer after neoadjuvant chemotherapy by computed tomography. The patent of the Russian Federation No 2749359. 09.06.2021 (in Russian)].
 30. Lowy A.M., Mansfield P.F., Leach S.D., Pazdur R., Dumas P., Ajani J.A. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg*. 1999 Mar; 229(3): 303–8. doi: 10.1097/00000658-199903000-00001.
 31. Achilli P., De Martini P., Ceresoli M., Mari G.M., Costanzi A., Maggioni D., Pugliese R., Ferrari G. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Dec; 8(6): 1018–1025. doi: 10.1037/jgo.2017.08.13.
 32. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003 Oct 1; 98(7): 1521–30. doi: 10.1002/cncr.11660.
 33. Lu J., Huang C.M., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Wang J.B., Lin J.X. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Surg Oncol*. 2013; 22(3): 167–171. doi: 10.1016/j.suronc.2013.05.002.
 34. Langer R., Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virch Arch*. 2018; 472(2): 175–186. doi: 10.1007/s00428-017-2232-x.
 35. Lee S.M., Kim S.H., Lee J.M., Im S.A., Bang Y.J., Kim W.H., Kim M.A., Yang H.K., Lee H.J., Kang W.J., Han J.K., Choi B.I. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imag*. 2009; 34(4): 430–440. doi: 10.1007/s00261-008-9420-8.
 36. Ji X., Yang Q., Qin H., Zhou J., Liu W. Tumor blood supply may predict neoadjuvant chemotherapy response and survival in patients with gastric cancer. *J Int Med Res*. 2019; 47(6): 2524–32. doi: 10.1177/0300060519845491.
 37. Liu K., Li G., Fan C., Zhou C., Li J. Adapted Choi response criteria for prediction of clinical outcome in locally advanced gastric cancer patients following preoperative chemotherapy. *Acta Radiologica*. 2012; 53(2): 127–134. doi: 10.1258/ar.2011.110273.
 38. Sun Z.Q., Cheng X.F., Ge Y.X., Chen L., Yue J.G., Jin L.F., Xie Z.H., Zhang H.D., Xuan Y.H. Role of CT perfusion imaging in patients with variously differentiated gastric adenocarcinoma. *J X-Ray Sci Technol*. 2015; 23(6): 737–744. doi: 10.3233/XST-150524.
 39. Hallinan J.T., Venkatesh S.K. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response. *Cancer Imag*. 2013; 13(2): 212–227. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0023.
 40. Lundsgaard H.M., Fallentin E., Lauridsen C., Law I., Federspiel B., Bæksgaard L., Svendsen L.B., Nielsen M.B. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer—a prospective study. *PLoS One*. 2014 May 20; 9(5): e97605. doi: 10.1371/journal.pone.0097605.

Поступила/Received 07.05.2021
Принята в печать/Accepted 20.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амелина Инна Дмитриевна, соискатель степени кандидата медицинских наук, научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.innamelina@gmail.com. SPIN-код: 9055-6450. AuthorID (РИНЦ): 1059843. ORCID: 0000-0002-5128-001X.

Карачун Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии, руководитель научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6088-9313. AuthorID (РИНЦ): 338092. ORCID: 0000-0001-6641-7229. Author ID (Scopus): 6505903635. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019.

Нестеров Денис Валерьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8022-6864.

Шевкунов Лев Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9559-7880. ORCID: 0000-0003-4533-1658

Артемьева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5760-5463. AuthorID (РИНЦ): 927324. ORCID: 0000-0002-2948-397X.

Багненко Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4389-9374. Author ID (Scopus): 57222983473. Researcher ID (WOS): M-6471-2016. ORCID: 0000-0002-4131-6293.

Трофимов Станислав Леонидович, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6266-0289. ORCID: 0000-0002-5321-370X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Амелина Инна Дмитриевна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Карачун Алексей Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нестеров Денис Валерьевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Шевкунов Лев Николаевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Артемьева Анна Сергеевна: сбор и обработка данных.

Багненко Сергей Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Трофимов Станислав Леонидович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Inna D. Amelina, MD, Researcher of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5128-001X.

Aleksey M. Karachun, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Head of the Department of Tumors of the Gastrointestinal Tract, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6641-7229. Author ID (Scopus): 6505903635. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019.

Denis V. Nesterov, MD, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8022-6864.

Lev N. Shevkunov, MD, PhD, Head of Radiation Diagnostics Department, Scientific Branch of Diagnostic and Intervention Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4533-1658.

Anna S. Artemyeva, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Pathological Department, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2948-397X.

Sergei S. Bagnenko, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4131-6293. Author ID (Scopus): 57222983473. Researcher ID (WOS): M-6471-2016.

Stanislav L. Trofimov, MD, Radiologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5321-370X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Inna D. Amelina: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

Aleksey M. Karachun: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Denis V. Nesterov: study analysis, statistical analysis.

Lev N. Shevkunov: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Anna S. Artemyeva: data collection and analysis.

Sergey S. Bagnenko: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Stanislav L. Trofimov: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Мордовский А.А., Копейка С.М., Троян П.П. Долеспецифическое метастазирование при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 31–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-31-40

For citation: Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Mordovsky A.A., Kopeyka S.M., Troyan P.P. Lobe-specific metastasis in non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 31–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-31-40

ДОЛЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

А.А. Аксарин¹, М.Д. Тер-Ованесов², А.А. Мордовский¹, С.М. Копейка¹,
П.П. Троян¹

БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия¹
Россия, 628400, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24/2. E-mail: alexaa1971@mail.ru¹
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6²

Аннотация

Цель исследования – определить пути лимфогенного метастазирования при различной локализации немелкоклеточного рака легкого. **Материал и методы.** Проанализированы частота поражения лимфоузлов средостения и результаты лечения 327 больных с I–III стадией немелкоклеточного рака легкого с систематической лимфодиссекцией, прооперированных в Югре. **Результаты.** При локализации опухоли в любой доле правого легкого метастазирование происходило в лимфоузлы верхнего и нижнего средостения. При локализации опухоли в левом легком основные пути метастазирования – лимфоузлы верхнего, нижнего средостения и аортальные лимфоузлы. При поражении нижней доли левого легкого чаще всего метастазирование происходило в лимфоузлы нижнего средостения. При любой локализации опухоли были «прыжковые» метастазы. В 19,5 % случаев произошло увеличение стадии при рутинном исследовании всех ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов. Общая 5-летняя выживаемость у больных с немелкоклеточным раком легкого I–III стадии с принципиальной систематической лимфодиссекцией составила 61,5 %, 10-летняя – 49,2 %. Медиана выживаемости составила 103 мес. **Заключение.** Несмотря на определенные закономерности лимфогенного метастазирования в средостении при немелкоклеточном раке легкого, при любой локализации имелось «нетипичное» метастазирование. Это требует выполнения обязательной систематической лимфодиссекции.

Ключевые слова: рак легкого, хирургическое лечение, систематическая лимфодиссекция, лимфогенное метастазирование.

LOBE-SPECIFIC METASTASIS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

А.А. Aksarin¹, М.Д. Ter-Ovanesov², А.А. Mordovsky¹, S.M. Kopeyka¹,
P.P. Troyan¹

Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia¹
24, Energetikov Street, 628408, Surgut, Russia. E-mail alexaa1971@mail.ru¹
RUDN University, Moscow Russia²
6, Miklukho-Maklaya Street, 117198, Moscow Russia²

Abstract

Aim: to identify the pathways of lymph node metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Material and Methods.** The frequency of mediastinal lymph node metastases and treatment outcomes were analyzed in 327 patients with stage I–III non-small cell lung carcinoma (NSCLC), who underwent lung resection with systematic lymph node dissection (SLND) between 2007 and 2011. **Results.** In cases with tumor location in any lobe of the right lung, metastasis occurred in the superior and inferior mediastinal lymph nodes. In left-side tumors, the main pathways of lymphatic spread of tumors were superior and inferior mediastinal nodes as well as aortic lymph nodes. Left lower lobe tumors metastasized most often to inferior mediastinal lymph nodes. Skip metastases were observed at any location of the tumor. Routine examination of all ipsilateral mediastinal lymph nodes overstaged NSCLC in 19.5 % of cases. The overall 5- and 10-year survival rates in patients with stage I–III NSCLC with SND were 61.5 % and 49.2 %, respectively. The median survival time was 103 months. **Conclusion.** Despite typical metastatic patterns of mediastinal lymph nodes in patients with NSCLC, non-specific metastasis was observed at any location of the tumor, which required mandatory systematic nodal dissection.

Key words: lung cancer, surgical treatment, systematic nodal dissection, lymph node metastasis.

Введение

Рак легкого (РЛ) является одной из самых распространенных опухолей как в мире, в России, так и в Югре [1–3]. Ежегодно в мире диагностируется более 2 млн новых случаев РЛ. Смертность от рака легкого остается на первом месте среди всех онкологических заболеваний в мире [1]. Хирургическое лечение рака легкого является единственным методом, которое может привести к излечению. Удаление пораженного легкого или его части является только частью оперативного пособия при раке легкого. Также должны быть удалены региональные лимфатические узлы и лимфатический коллектор. На необходимость рутинного выполнения медиастинальной лимфодиссекции указывали N. Martini et al. (1987), G.A. Gaer and P. Goldstraw (1990), P. Goldstraw (1992, 1994), объясняя это необходимостью точного стадирования заболевания и удаления лимфоузлов с микрометастазами [3–7].

В 1996 г. IASLC был принят официальный термин – systematic nodal dissection – SND (систематическая лимфатическая диссекция – СЛД). Термин SND определял объем оперативного вмешательства на лимфатическом коллекторе и лимфоузлах средостения [8]. В последние годы появились работы, сравнивающие результаты хирургического лечения с СЛД с результатами различных вариантов уменьшенного объема лимфодиссекции. F. Ishiguro et al. (2010) использовали complete mediastinal lymph node dissection и selective mediastinal lymph node dissection, основанную на лобспецифических путях метастазирования [9]. При этом авторы не выявили значимых различий в 5-летней выживаемости между двумя группами больных.

При сравнении непосредственных результатов медиастинальной лимфодиссекции и выборочной лимфодиссекции в исследовании ACOSOG Z0030 отмечено статистически незначимое увеличение послеоперационной летальности после выборочной СЛД и увеличение количества осложнений после медиастинальной лимфодиссекции [10]. По алгоритмам европейского общества торакальных хирургов (ESTS) при систематической или лоб-

специфической систематической лимфодиссекции должно быть удалено не меньше 6 групп лимфоузлов с обязательным исследованием наивысших средостенных лимфоузлов для определения полноты резекции [11].

M. Riquet et al. (2015) на большой выборке пациентов (n=1779) показали, что понятие «лобспецифическое метастазирование» очень условно, т.к. при рутинном обследовании всех групп ипсилатеральных лимфоузлов средостения метастазы выявляются в непрогнозируемых группах [12]. Это позволило сделать вывод о необходимости обязательного выполнения систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции (complete systematic mediastinal lymph node dissection – MLND). На определение возможности уменьшения объема оперативного вмешательства на лимфатическом коллекторе средостения у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в Югре направлено настоящее исследование.

Цель исследования – определить пути лимфогенного метастазирования при различной локализации НМРЛ.

Материал и методы

С 1999 по 2015 г. в Югре впервые зарегистрировано 6 349 больных со злокачественными новообразованиями легких. Распространенность опухолей по стадиям TNM у всех больных была определена по классификации международного противоракового союза (UICC) 7 издания [13].

В исследование были включены 740 больных с НМРЛ IA–IIIB стадий, которым выполнили радикальные хирургические вмешательства. Все пациенты были разделены на две группы: ретроспективную и проспективную. Ретроспективную группу составили 413 больных, которым оперативное лечение было проведено в период с 1.01.2002 по 31.12.2008. Всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с различными вариантами медиастинальной лимфодиссекции (на выбор хирурга).

В проспективную группу вошли 327 пациентов, которые получили хирургическое лечение с 1.01.2009 по 31.12.2015 и наблюдавшиеся по 1.01.2020. Критерии включения в проспективную группу: больные, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с СЛД.

Для определения зависимости результатов лечения от количества удаленных лимфоузлов, особенностей долеспецифического метастазирования мы изучили частоту и локализацию поражения лимфатического коллектора у больных с систематической лимфодиссекцией (вторая группа).

Всего было удалено 3 935 средостенных лимфоузлов. Среднее количество лимфоузлов средостения, удаленных у одного пациента, составило $12,03 \pm 2,46$. В 335 (8,5 %) лимфоузлах были выявлены метастазы. В среднем был поражен 1,02 лимфоузла у одного пациента.

По данным ряда авторов, радикальность СЛД подтверждается количеством удаленных лимфоузлов. По мнению S. Ziyade et al. (2013), при лимфодиссекции должно быть удалено не менее 12 лимфоузлов справа или 11 лимфоузлов слева [14]. По мнению D. Lardinois et al. (2005), при операции должно быть удалено не менее 17,3 лимфоузла, необходимых для радикальности СЛД [15].

Для прогностической оценки количества лимфоузлов, пораженных метастазами, мы разработали индекс лимфогенного метастазирования (ИЛМ). Данный индекс позволяет вне зависимости от количества удаленных лимфоузлов оценивать прогноз заболевания. Большее количество метастатически пораженных лимфоузлов увеличивает значение индекса и, соответственно, ухудшает прогноз. Индекс метастазирования мы определяли как отношение количества пораженных метастазами лимфоузлов к общему числу удаленных лимфоузлов. Чем выше было число, тем хуже был прогноз. Мы эмпирически разделили ИЛМ на четыре категории:

1. Поражения лимфоузлов не было. ИЛМ=0. Данная категория соответствует pN0.

2. Поражение от 0,01 до 0,20 удаленных лимфоузлов.

3. Поражение от 0,21 до 0,40 удаленных лимфоузлов.

4. Поражение свыше 0,40 удаленных лимфоузлов.

Сведения о больных были систематизированы в специально созданной базе данных в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка данных и анализ результатов исследования выполнены в программе IBM SPSS Statistics 20. Статистическая обработка полученных данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики. Показатель вариабельности m – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ верхней доли правого легкого

Всего было прооперировано 99 больных с локализацией опухоли в верхней доле правого легкого. У 36 (36,4 %) из них выявлены метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного пациента удалено $12,68 \pm 2,69$ лимфоузла (от 9 до 20). Среднее количество лимфоузлов, пораженных метастазами, – 0,85, ИЛМ в среднем – 0,06. У 32 пациентов был центральный рак, у 67 – периферический РЛ. При центральном раке верхней доли правого легкого среднее количество удаленных лимфоузлов составило 12,88, а при периферическом – 12,58. Пораженных метастазами лимфоузлов при центральном раке было 0,94, при периферическом – 0,81. ИЛМ при центральном раке составил 0,07, а при периферическом – 0,06. При локализации опухоли в верхней доле метастазирование чаще всего происходило в лимфоузлы ворот легкого (№ 10 – 29,5 %), а также в лимфоузлы нижнего средостения (№ 7, 8 – 27,8 %) и верхнего средостения (№ 2, 4 – 24,6 %) (табл. 1). Из лимфоузлов верхнего средостения практически с одинаковой частотой поражались верхние (13,1 %) и нижние паратрахеальные лимфоузлы (11,5 %). В нижнем средостении основной путь метастазирования шел в субкаринальные лимфоузлы (26,2 %) и в единичном случае в паразофагеальные (1,6 %). Из внутрилегочных лимфоузлов чаще всего метастазы были диагностированы в междолевых (8,2 %) и сегментарных лимфоузлах (8,2 %).

В группах средостенных лимфоузлов прева-скулярных, ретротрахеальных, легочной связки при локализации опухоли в верхней доле правого легкого метастазы не были диагностированы. При центральном и периферическом раке верхней доли поражение лимфоузлов верхнего средостения встречалось с одинаковой частотой. Лимфоузлы нижнего средостения при периферическом раке в 1,36 раза чаще поражались метастазами. При центральном раке чаще поражались воротные и междолевые лимфоузлы (№ 10, 11), однако при периферическом РЛ количество групп из метастатически измененных внутрилегочных лимфоузлов возрастало (№ 10, 11, 12, 13). При обеих клинико-анатомических формах встречались «прыжковые» метастазы в верхние паратрахеальные лимфоузлы (№ 2).

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ средней доли правого легкого

Больных с локализацией опухоли в средней доле было 15. Из них у 5 (33,3 %) диагностированы метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного пациента было удалено $12,8 \pm 3,1$ лимфоузла (от 8 до 19) и выявлено 1,07 пораженного лимфоузла.

Таблица 1/Table 1

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в верхней доле правого легкого
Lymph node metastasis in lung cancer of the right upper lobe

Группы лимфоузлов/ Lymph node stations	Центральный рак/ Central tumor (n=32)	Периферический рак/ Peripheral tumor (n=67)	Всего/Total (n=99)
№ 2. Верхние паратрахеальные/ No 2. Upper paratracheal	3 (13,6 %)	5 (12,8 %)	8 ± 0,44 (13,1 ± 0,7 %)
№ 3а. Преваскулярные/No 3а. Prevascular	—	—	—
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3р. Retrotracheal	—	—	—
№ 4. Нижние паратрахеальные/ No 4. Lower paratracheal	2 (9,1 %)	5 (12,8 %)	7 ± 0,40 (11,5 ± 0,7 %)
№ 7. Субкаринальные/ No 7. Subcarinal	5 (22,7 %)	11 (28,2 %)	16 ± 0,50 (26,2 ± 0,8 %)
№ 8. Паразофагеальные/No 8. Paraesophageal	—	1 (2,6 %)	1 ± 0,17 (1,6 ± 0,3 %)
№ 9. Легочной связки/No 9. Pulmonary ligament	—	—	—
№ 10. Ворот легкого/No 10. Lung hilar	8 (36,4 %)	10 (25,6 %)	18 ± 0,51 (29,5 ± 0,8 %)
№ 11. Междолевые/No 11. Interlobar	4 (18,2 %)	1 (2,6 %)	5 ± 0,35 (8,2 ± 0,6 %)
№ 12. Долевые/No 12. Lobar	—	1 (2,6 %)	1 ± 0,17 (1,6 ± 0,3 %)
№ 13. Сегментарные/No 13. Segmental	—	5 (12,8 %)	5 ± 0,35 (8,2 ± 0,6 %)
№ 14. Субсегментарные/No 14. Subsegmental	—	—	—

Таблица 2/Table 2

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в средней доле правого легкого
Lymph node metastasis in lung cancer of the right middle lobe

Группы лимфоузлов/ Lymph node stations	Центральный рак/ Central tumor (n=4)	Периферический рак/ Peripheral tumor (n=11)	Всего/Total (n=15)
№ 2. Верхние паратрахеальные/ No 2. Upper paratracheal	1 (12,5 %)	1 (33,3 %)	2 ± 0,54 (18,2 ± 4,9 %)
№ 3а. Преваскулярные/No 3а. Prevascular	—	—	—
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3р. Retrotracheal	—	—	—
№ 4. Нижние паратрахеальные/ No 4. Lower paratracheal	3 (37,5 %)	1 (33,3 %)	4 ± 0,45 (36,3 ± 4,1 %)
№ 7. Субкаринальные/ No 7. Subcarinal	2 (25,0 %)	1 (33,3 %)	3 ± 0,54 (27,3 ± 4,9 %)
№ 8. Паразофагеальные/No 8. Paraesophageal	—	—	—
№ 9. Легочной связки/No 9. Pulmonary ligament	—	—	—
№ 10. Ворот легкого/ No 10. Lung hilar	1 (12,5 %)	—	1 ± 0,45 (9,1 ± 4,1 %)
№ 11. Междолевые/ No 11. Interlobar	1 (12,5 %)	—	1 ± 0,45 (9,1 ± 4,1 %)
№ 12. Долевые/No 12. Lobar	—	—	—
№ 13. Сегментарные/No 13. Segmental	—	—	—
№ 14. Субсегментарные/No 14. Subsegmental	—	—	—

Таблица 3/Table 3

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в нижней доле правого легкого
Lymph node metastasis in lung cancer of the right lower lobe

Группы лимфоузлов/ Lymph node stations	Центральный рак/ Central tumor (n=18)	Периферический рак/ Peripheral tumor (n=42)	Всего/Total (n=60)
№ 2. Верхние паратрахеальные/ No 2. Upper paratracheal	–	1 (3,6 %)	1 ± 0,19 (2,3 ± 0,4 %)
№ 3а. Преваскулярные/No 3a. Prevascular	–	–	–
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3p. Retrotracheal	–	–	–
№ 4. Нижние паратрахеальные/ No 4. Lower paratracheal	2 (12,5 %)	3 (10,7 %)	5 ± 0,40 (11,4 ± 0,9 %)
№ 7. Субкаринальные/No 7. Subcarinal	3 (18,8 %)	11 (39,3 %)	14 ± 0,51 (31,8 ± 1,2 %)
№ 8. Паразофагеальные/ No 8. Paraesophageal	–	2 (7,1 %)	2 ± 0,27 (4,5 ± 0,6 %)
№ 9. Легочной связки/ No 9. Pulmonary ligament	–	1 (3,6 %)	1 ± 0,19 (2,3 ± 0,4 %)
№ 10. Ворот легкого/ No 10. Lung hilar	5 (31,3 %)	4 (14,3 %)	9 ± 0,48 (20,5 ± 1,1 %)
№ 11. Междолевые/ No 11. Interlobar	3 (18,7 %)	2 (7,1 %)	5 ± 0,40 (11,4 ± 0,9 %)
№ 12. Долевые/ No 12. Lobar	3 (18,7 %)	2 (7,1 %)	5 ± 0,40 (11,4 ± 0,9 %)
№ 13. Сегментарные/ No 13. Segmental	–	2 (4,5 %)	2 ± 0,27 (4,5 ± 0,6 %)
№ 14. Субсегментарные/No 14. Subsegmental	–	–	–

ИЛМ – 0,09. Центральная форма рака была у 4 (26,7 %), периферическая – у 11 (73,3 %). При центральном раке в среднем удалено 13,75 лимфоузла, при периферическом – 12,45. При центральном раке метастазы выявлены в среднем у одного больного в трех лимфоузлах, а при периферическом – в 0,36. ИЛМ при центральном был значительно выше (0,25), чем при периферическом (0,03).

При раке средней доли более половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах верхнего средостения (№ 2, 4) – 54,5 % (табл. 2). Далее по частоте поражения были лимфоузлы нижнего средостения (№ 7) – 27,3 %. Внутриведочные лимфоузлы: с одинаковой частотой были выявлены метастазы в лимфоузлах ворот легкого и междолевых лимфоузлах (по 9,1 %). В отличие от периферической при центральной форме рака происходило метастазирование в лимфоузлы первого порядка (N1) – в 10-ю и 11-ю группы.

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ нижней доли правого легкого

Всего было прооперировано 60 больных с локализацией опухоли в нижней доле правого легкого. У 28 (46,7 %) из них выявлены метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного пациента удалено 12,2 ± 2,21 лимфоузла (от 8 до 18). Среднее количество пораженных метастазами лимфоузлов составило

1,07. ИЛМ в среднем – 0,09. У 18 пациентов был центральный рак, у 42 – периферический. При центральном раке нижней доли правого легкого среднее количество удаленных лимфоузлов составило 12,44, а при периферическом – 12,10. Пораженных метастазами лимфоузлов при центральном раке было 1,22, при периферическом – 1,00. ИЛМ при центральном раке составил 0,10, а при периферическом – 0,08.

При локализации опухоли в нижней доле правого легкого в половине случаев метастазирование происходило в лимфоузлы первого порядка (№ 13, 12, 11, 10) – 47,8 % (табл. 3). В 1/3 случаев метастазирование шло в лимфоузлы нижнего средостения (№ 9, 8, 7) – 38,6 %. При этом в основном (31,8 %) метастазами были поражены субкаринальные лимфоузлы.

В лимфоузлах верхнего средостения метастазы диагностированы в 13,7 %. Чаще пораженными оказывались нижние паратрахеальные лимфоузлы (№ 4) – 11,4 %, реже – верхние паратрахеальные (№ 2) – 2,3 %. При центральной форме метастазирования чаще было в лимфоузлы первого порядка, особенно ворот легкого. При периферической форме большее количество метастазов верифицировано в лимфоузлах нижнего средостения. При центральной и периферической форме рака диагностировались «прыжковые» метастазы в нижние паратрахеальные лимфоузлы (№ 4).

Таблица 4/Table 4

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ главного бронха правого легкого
Lymph node metastasis in lung cancer of the right main bronchus

Группы лимфоузлов/Lymph node stations	Всего/Total (n=11)
№ 2. Верхние паратрахеальные/No 2. Upper paratracheal	3 ± 0,52 (15,8 ± 2,7 %)
№ 3а. Преваскулярные/No 3a. Prevascular	1 ± 0,35 (5,3 ± 1,9 %)
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3p. Retrotracheal	–
№ 4. Нижние паратрахеальные/No 4. Lower paratracheal	3 ± 0,52 (15,8 ± 2,7 %)
№ 7. Субкаринальные/No 7. Subcarinal	4 ± 0,54 (21,0 ± 2,8 %)
№ 8. Параэзофагеальные/No 8. Paraesophageal	–
№ 9. Легочной связки/No 9. Pulmonary ligament	–
№ 10. Ворот легкого/No 10. Lung hilar	7 ± 0,35 (36,8 ± 1,8 %)
№ 11. Междольевые/No 11. Interlobar	1 ± 0,35 (5,3 ± 1,9 %)
№ 12. Дольевые/No 12. Lobar	–
№ 13. Сегментарные/No 13. Segmental	–
№ 14. Субсегментарные/No 14. Subsegmental	–

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ главного бронха правого легкого

Больных с локализацией опухоли в главном бронхе правого легкого было 11. Из них у 8 (72,7%) диагностированы метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного пациента было удалено $12,55 \pm 2,7$ лимфоузла (от 8 до 17) и выявлено 2,36 пораженного лимфоузла. ИЛМ составил 0,17. При раке главного бронха метастазирование происходило в лимфоузлы верхнего, нижнего средостения и лимфоузлы первого порядка (№ 10, 11) (табл. 4).

При этом чаще всего метастазы диагностировались в лимфоузлах ворот легкого (36,8 %), субкаринальных (21,1 %), верхних и нижних паратрахеальных лимфоузлах (по 15,8 %). Только при распространении опухоли на правый главный бронх и верхнюю долю выявлено поражение преваскулярных лимфоузлов (№ 3а).

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ верхней доли левого легкого

Пациентов с локализацией опухоли в верхней доле левого легкого было 90. Из них у 42 (46,73 %) диагностированы метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного больного было удалено $11,29 \pm 2,12$ лимфоузла (от 7 до 17). Выявлено 1,03 пораженного лимфоузла у одного пациента. ИЛМ – 0,09.

Центральная форма рака была у 33 (36,7 %), периферическая – у 57 (63,3 %). При центральном раке в среднем удалено 12,52 лимфоузла, при периферическом – 10,58. При центральном раке метастазы выявлены в среднем у одного больного в 1,12 лимфоузла, а при периферическом – 0,98. ИЛМ при центральном был 0,09, а при периферическом – 0,10.

При раке верхней доли левого легкого половина всех метастазов выявлены в лимфоузлах

первого порядка (№ 13, 12, 11, 10) – 47,8 % (табл. 5). При этом почти половина из них была в лимфоузлах ворот легкого (№ 10). Далее по частоте поражения лимфоузлы аортальной зоны (№ 5, 6) – 19,4 %.

Лимфоузлы верхнего (№ 2, 4) и нижнего средостения (№ 7, 8) поражались с одинаковой частотой – 16,4 %. При периферической и центральной формах РЛ сохранялось преимущественное поражение лимфоузлов первого порядка, однако при центральном раке возрастало поражение № 10 группы лимфоузлов, при периферическом преимущественно поражались воротные и долевые (№ 10, 12) лимфоузлы. При центральной форме РЛ поражение лимфоузлов верхнего средостения возрастало до 32,0 %. При этом наблюдались «прыжковые» метастазы в верхние и нижние паратрахеальные лимфоузлы без поражения лимфоузлов первого порядка. При центральной форме отсутствовали метастазы в аортальной зоне. При периферической форме снижалось поражение лимфоузлов верхнего средостения (7,1 %), но значительно увеличивалось метастазирование в аортальную зону (30,9 %). Большинство метастазов в аортальной группе наблюдалось без поражения лимфоузлов первого порядка. Наши данные были схожи с ретроспективным исследованием Н. Asamura et al. (1999) [17].

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ нижней доли левого легкого

Пациентов с локализацией опухоли в нижней доле левого легкого – 42, из них у 12 (28,57 %) диагностированы метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного больного было удалено $11,05 \pm 1,95$ лимфоузла (от 8 до 15). Выявлено 0,76 пораженного лимфоузла у одного пациента, ИЛМ – 0,06.

Таблица 5/Table 5

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в верхней доле левого легкого

Lymph node metastasis in the left upper lobe tumors

Группы лимфоузлов/ Lymph node stations	Центральный рак/ Central tumor (n=33)	Периферический рак/ Peripheral tumor (n=57)	Всего/ Total (n=90)
№ 2. Верхние паратрахеальные/ No 2. Upper paratracheal	4 (16,0 %)	–	4 ± 0,35 (6,0 ± 0,5 %)
№ 3а. Преваскулярные/No 3a. Prevascular	–	–	–
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3p. Retrotracheal	–	–	–
№ 4. Нижние паратрахеальные/ No 4. Lower paratracheal	4 (16,0 %)	3 (7,1 %)	7 ± 0,43 (10,4 ± 0,4 %)
№ 5. Субаортальные/ No 5. Subaortic	–	9 (21,4 %)	9 ± 0,46 (13,4 ± 0,6 %)
№ 6. Парааортальные/ No 6. Paraaortic	–	4 (9,5 %)	4 ± 0,35 (6,0 ± 0,5 %)
№ 7. Субкаринальные/No 7. Subcarinal	4 (16,0 %)	6 (14,3 %)	10 ± 0,48 (14,9 ± 0,7 %)
№ 8. Параэзофагеальные/ No 8. Paraesophageal	–	1 (2,4 %)	1 ± 0,18 (1,5 ± 0,3 %)
№ 9. Легочной связки/No 9. Pulmonary ligament	–	–	–
№ 10. Ворот легкого/No 10. Lung hilar	9 (36,0 %)	6 (14,3 %)	15 ± 0,51 (22,4 ± 0,8 %)
№ 11. Междольевые/ No 11. Interlobar	1 (4,0 %)	4 (9,5 %)	5 ± 0,37 (7,5 ± 0,6 %)
№ 12. Дольевые/ No 12. Lobar	2 (8,0 %)	7 (16,7 %)	9 ± 0,46 (13,4 ± 0,6 %)
№ 13. Сегментарные/ No 13. Segmental	1 (4,0 %)	2 (4,8 %)	3 ± 0,30 (4,5 ± 0,5 %)
№ 14. Субсегментарные/No 14. Subsegmental	–	–	–

Центральная форма рака была у 19 (45,2 %), периферическая – у 23 (54,8 %) больных (табл. 6). При центральном раке в среднем удалено 11,11 лимфоузла, при периферическом – 11,0. При центральном раке метастазы выявлены в среднем у одного больного в 1,11 лимфоузла, при периферическом – в 0,48. ИЛМ – 0,09 и 0,04 соответственно.

При раке нижней доли левого легкого больше половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N1) (№ 13, 12, 11, 10) – 52,7 %. Свыше половины из них были в лимфоузлах ворот легкого (№ 10). Далее по частоте поражения были лимфоузлы нижнего средостения (№ 7) – 31,5 %. В лимфоузлах аортального окна (№ 5) метастазы обнаружены в 10,5 %. Верхние паратрахеальные лимфоузлы были поражены метастазами в 5,3 %. При центральной клиничко-анатомической форме преимущественно поражались лимфоузлы первого порядка, особенно ворот легкого (№ 10 – 50,0 %). При периферической форме преимущественно поражались лимфоузлы нижнего средостения (№ 7 – 60,0 %). «Прыжковые» метастазы наблюдались в верхние паратрахеальные лимфоузлы без поражения лимфоузлов первого порядка при центральном раке. При периферической форме отсутствовало поражение лимфоузлов верхнего средостения.

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ главного бронха левого легкого

Больных с локализацией опухоли в главном бронхе левого легкого было десять. Из них у 8 (80,0 %) диагностированы метастазы в лимфоузлах. В среднем у одного пациента было удалено $13,8 \pm 2,3$ лимфоузла (от 10 до 17) и выявлено 2,0 пораженных лимфоузла, ИЛМ – 0,15. При раке главного бронха слева основное метастазирование происходило в лимфоузлы аортальной зоны, нижнего средостения и лимфоузлы первого порядка (№ 10, 11) (табл. 7). При этом с одинаковой частотой поражались субаортальные, субкаринальные и лимфоузлы ворот легкого (23,1 %). Поражение лимфоузлов верхнего средостения, в отличие от правосторонней локализации опухоли, диагностировано в 1 случае (№ 4 – 7,7 %).

В исследовании М. Mun et al. (2020) при долевспецифической лимфодиссекции у 660 пациентов, локорегионарные рецидивы возникли в 31 %. У половины из них – в зоне, не подвергшейся лимфодиссекции [16].

Среди всех прооперированных больных частота «хирургических» осложнений была невелика – 21 (6,4 %). Локорегионарные рецидивы развились в 3,4 % (у 11 больных); у 9 – в средостении, у 2 – в

Таблица 6/Table 6

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в нижней доле левого легкого

Lymph node metastasis in the left lower lobe tumors

Группы лимфоузлов/ Lymph node stations	Центральный рак/ Central tumor (n=19)	Периферический рак/ Peripheral tumor (n=23)	Всего/ Total (n=42)
№ 2. Верхние паратрахеальные/ No 2. Upper paratracheal	1 (7,1 %)	—	1 ± 0,29 (5,3 ± 1,5 %)
№ 3а. Преваскулярные/No 3a. Prevascular	—	—	—
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3p. Retrotracheal	—	—	—
№ 4. Нижние паратрахеальные/No 4. Lower paratracheal	—	—	—
№ 5. Субаортальные/ No 5. Subaortic	2 (14,3 %)	—	2 ± 0,39 (10,5 ± 2,0 %)
№ 6. Парааортальные/ No 6. Paraaortic	—	—	—
№ 7. Субкаринальные/ No 7. Subcarinal	3 (21,5 %)	3 (60,0 %)	6 ± 0,52 (31,5 ± 2,7 %)
№ 8. Паразофагеальные/No 8. Paraesophageal	—	—	—
№ 9. Легочной связки/No 9. Pulmonary ligament	—	—	—
№ 10. Ворот легкого/ No 10. Lung hilar	7 (50,0 %)	—	7 ± 0,52 (36,8 ± 2,7 %)
№ 11. Междольевые/ No 11. Interlobar	—	1 (20,0 %)	1 ± 0,29 (5,3 ± 1,5 %)
№ 12. Дольевые/ No 12. Lobar	1 (7,1 %)	—	1 ± 0,29 (5,3 ± 1,5 %)
№ 13. Сегментарные/ No 13. Segmental	—	1 (20,0 %)	1 ± 0,29 (5,3 ± 1,5 %)
№ 14. Субсегментарные/ No 14. Subsegmental	—	—	—

Таблица 7/Table 7

Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ главного бронха левого легкого

Lymph node metastasis in the left main bronchus tumors

Группы лимфоузлов/Lymph node stations	Всего/Total (n=10)
№ 2. Верхние паратрахеальные/No 2. Upper paratracheal	—
№ 3а. Преваскулярные/No 3a. Prevascular	—
№ 3р. Ретротрахеальные/No 3p. Retrotracheal	—
№ 4. Нижние паратрахеальные/No 4. Lower paratracheal	1 ± 0,35 (7,7 ± 2,7 %)
№ 5. Субаортальные/No 5. Subaortic	3 ± 0,52 (23,1 ± 4,0 %)
№ 6. Парааортальные/ No 6. Paraaortic	1 ± 0,35 (7,7 ± 2,7 %)
№ 7. Субкаринальные/No 7. Subcarinal	3 ± 0,52 (23,1 ± 4,0 %)
№ 8. Паразофагеальные/No 8. Paraesophageal	—
№ 9. Легочной связки/No 9. Pulmonary ligament	—
№ 10. Ворот легкого/No 10. Lung hilar	3 ± 0,52 (23,1 ± 4,0 %)
№ 11. Междольевые/No 11. Interlobar	2 ± 0,46 (15,3 ± 3,5 %)
№ 12. Дольевые/No 12. Lobar	—
№ 13. Сегментарные/No 13. Segmental	—
№ 14. Субсегментарные/No 14. Subsegmental	—

культе бронха. Несмотря на определенные закономерности основных путей метастазирования опухолей в различных долях легкого, при любой локализации встречались «прыжковые» и «нетипичные» пути метастазирования. Использование выборочной лимфодиссекции приведет к оставлению метастазов в «нетипичных» группах лимфоузлов, неверному стадированию заболевания, выбору неправильной тактики и послеоперационного лечения и в итоге – к худшим результатам лечения.

Из 256 пациентов с клинически установленной cT1-4N0M0 стадией заболевания патологоанатомическое подтверждение N0 стадии нашло место в 170 (66,4 %) случаях. У 86 больных по результатам патогистологического исследования выявлено увеличение стадии заболевания за счет метастатического поражения регионарных лимфоузлов, из них у 50 (19,5%) было поражение средостенных

лимфоузлов (N2). Общая 5-летняя выживаемость у больных с НМРЛ I–III стадии с СЛД по принципиальным соображениям составила 61,5 %, 10-летняя – 49,2 %. Медиана выживаемости составила 103 мес.

Заключение

Таким образом, при локализации опухоли в различных долях правого или левого легкого имелись определенные закономерности распространения опухолевых метастазов в лимфоузлах средостения. Однако при любой локализации имелось поражение лимфоузлов верхнего и нижнего средостения, наличие «прыжковых» метастазов, что требует выполнения обязательной систематической лимфодиссекции. Это подтверждается увеличением патологоанатомической стадии на 19,5 % при рутинном исследовании всех ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Мордовский А.А., Аксарин А.А. Заболеваемость раком легкого у населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 2(92): 85–88. [Mordovskii A.A., Aksarin A.A. The morbidity of lung cancer in the population of the Khanty-Mansiysk autonomous district-Ugra. *Siberian Medical Review.* 2015; 20(2): 85–8. (in Russian)]. doi: 10.20333/25000136-2015-2-85-88.
3. Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Хирургическое лечение рака легкого. *Практическая онкология.* 2000; 3: 21–23. [Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D. Surgical treatment of lung cancer. *Practical Oncology.* 2000; 3: 21–3. (in Russian)].
4. Martini N., Flehinger B.J. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am.* 1987 Oct; 67(5): 1037–49. doi: 10.1016/s0039-6109(16)44341-0.
5. Gaer J.A., Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990; 4(4): 207–10. doi: 10.1016/1010-7940(90)90006-1.
6. Goldstraw P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax.* 1992; 47: 1–2.
7. Goldstraw P., Mannam G.C., Kaplan D.K., Michail P. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jan; 107(1): 19–27; discussion 27–8.
8. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer.* 1997; 18: 107–111.
9. Ishiguro F., Matsuo K., Fukui T., Mori S., Hatooka S., Mitsudomi T. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139(4): 1001–6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.024.
10. Allen M.S., Darling G.E., Pechet T.T., Mitchell J.D., Herndon J.E. 2nd, Landreneau R.J., Inculet R.I., Jones D.R., Meyers B.F., Harpole D.H.,

Putnam J.B.Jr., Rusch V.W.; ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(3): 1013–9. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.06.066.

11. Van Schil P.E. Action point: intraoperative lymph node staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr; 41(4): 839–40. doi: 10.1093/ejcts/ezr061.

12. Riquet M., Rivera C., Pricopi C., Arame A., Mordant P., Foucault C., Dujon A., Le Pimpec-Barthes F. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Mar; 47(3): 543–9. doi: 10.1093/ejcts/ezu226.

13. Travis W.D., Giroux D.J., Chansky K., Crowley J., Asamura H., Brambilla E., Jett J., Kennedy C., Rami-Porta R., Rusch V.W., Goldstraw P.; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008 Nov; 3(11): 1213–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e31818b06e3.

14. Ziyade S., Pinarbasili N.B., Ziyade N., Akdemir O.C., Sahin F., Soysal O., Tokar A. Determination of standard number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2013 Apr 16; 8: 94. doi: 10.1186/1749-8090-8-94.

15. Lardinois D., Weder W., Hany T.F., Kamel E.M., Korom S., Seifert B., von Schulthess G.K., Steinert H.C. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19; 348(25): 2500–7. doi: 10.1056/NEJMoa022136.

16. Asamura H., Nakayama H., Kondo H., Tsuchiya R., Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jun; 117(6): 1102–11. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70246-1.

17. Mun M., Nakao M., Matsuura Y., Ichinose J., Okumura S. Oncological outcomes after lobe-specific mediastinal lymph node dissection via multiport video-assisted thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 Aug 1; 58(Suppl_1): i92–i99. doi: 10.1093/ejcts/ezaa166.

Поступила/Received 29.04.2021
Принята в печать/Accepted 01.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксарин Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель онкологического центра, Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). E-mail: alexaa1971@mail.ru. SPIN-код: 3942-3223. AuthorID (РИНЦ): 256495. ORCID: 0000-0002-7441-9846.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части (по организации хирургической и онкологической помощи), ГБУЗ ГКБ № 40; заведующий кафедрой онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников, ФГАОУ ВО РУДН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5400-1301 AuthorID (РИНЦ): 698259.

Мордовский Алексей Александрович, врач-онколог, онкологический центр, Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 1399-7989. AuthorID (РИНЦ): 1095026.

Копейка Сергей Михайлович, заведующий онкологическим отделением № 2, Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия).

Троян Павел Петрович, заведующий онкологическим поликлиническим отделением, Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 6379-2510. AuthorID (РИНЦ): 1045697.

ВКЛАД АВТОРОВ

Аксарин Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, составление рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мордовский Алексей Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Копейка Сергей Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Троян Павел Петрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksei A. Aksarin, MD, PhD, Head of the Oncology Center, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia). E-mail: alexaa1971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7441-9846.

Mikhail D. Ter-Ovanesov, MD, DSc, Professor, Deputy Head Physician for Medical Care (Organization of Surgical and Oncological Care) at State Medical Institution Hospital No. 40; Head of the Department of Oncology and Hematology, Faculty of Advanced Medical Education, RUDN University (Moscow, Russia).

Aleksei A. Mordovskii, MD, Oncologist, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia).

Sergei M. Kopeyka, MD, Head of the Department of the Oncology Center, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia).

Pavel P. Troyan, MD, Head of the Department of the Oncology Center, Regional Oncology Dispensary (Surgut, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Aleksei A. Aksarin: study conception, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Mikhail D. Ter-Ovanesov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Aleksei A. Mordovskii: data analysis, statistical analysis.

Sergei M. Kopeyka: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Pavel P. Troyan: 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.

Для цитирования: Решетов И.В., Хияева В.А., Кудрин К.Г., Фатьянова А.С. Возможности применения «пропеллерного» лоскута для устранения объемного дефекта подмышечной ямки после лимфаденэктомии по поводу рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-41-48

For citation: Reshetov I.V., Khiyaeva V.A., Kudrin K.G., Fatyanova A.S. The use of the propeller flap for covering skin defect after axillary lymphadenectomy for breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-41-48

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ «ПРОПЕЛЛЕРНОГО» ЛОСКУТА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ОБЪЕМНОГО ДЕФЕКТА ПОДМЫШЕЧНОЙ ЯМКИ ПОСЛЕ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Решетов^{1,2,3}, В.А. Хияева^{2,4}, К.Г. Кудрин², А.С. Фатьянова^{1,2}

ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва, Россия¹

Россия, 119435, г. Москва, Большая Пироговская ул., 2/4. E-mail: xva85@mail.ru¹

Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия²

Россия, 115682, г. Москва, Ореховый б-р, 28²

Московский университет им. С.Ю. Витте, г. Москва, Россия³

Россия, 115432, г. Москва, 2-й Кожуховский проезд, 12/1³

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва, Россия⁴

Россия, 117198, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4⁴

Аннотация

Цель исследования – оценить возможности применения «пропеллерного» лоскута для устранения объемного дефекта подмышечной ямки после лимфаденэктомии у больных раком молочной железы.

Материал и методы. По данной методике прооперировано 100 пациенток: 64 выполнена радикальная модифицированная мастэктомия по Мадену и 36 – радикальная резекция молочной железы с применением «пропеллерного» мышечного лоскута. Катамнез прослежен у 61 пациентки – 50 выполнена мастэктомия и 11 – радикальная резекция с использованием «пропеллерного» лоскута. Случайным образом были отобраны 15 пациенток для осмотра и исследования состояния лоскута при помощи УЗИ. Двум выполнена радикальная резекция, 13 – радикальная мастэктомия с использованием «пропеллерного» лоскута. Срок наблюдения составил от 3 до 6 мес. Предметом изучения были такие явления, как кровотечение в послеоперационном периоде, гематома, длительность лимфореи, сроки госпитализации, данные ультразвукового исследования, функция руки, размер верхней конечности, физическая активность. **Результаты.** Статистически значимых различий в количестве осложнений в зависимости от объема операции не выявлено. Кровотечений в группах не прослежено. Организованная гематома малых размеров зарегистрирована у одной пациентки в группе резекций. У 43 (70,49 %) пациенток после удаления дренажа лимфореи не было. У 9 (14,75 %) больных лимфорея продолжалась до 1 мес, у 4 (6,56 %) – в течение 1–2 мес, у 5 (8,2 %) пациенток – 3 мес и более. У 12 (19,67 %) больных развился лимфоотек руки. Срок госпитализации составил 7 койко-дней в 90,0 % случаев. Жизнеспособность лоскута достигла 100,0 %. У 54 (88,53 %) из 61 опрошенной активная функция руки восстановилась сразу. Спустя 3 года после операции 38 (62 %) пациенток имели статус ECOG 1. **Заключение.** Лоскут позволил решить локальные задачи укрытия аксиллярного сосудисто-нервного пучка при выполнении лимфаденэктомии при раке молочной железы и устранения объемного дефекта подмышечной ямки. Полученные результаты продемонстрировали высокие показатели приживления при малом количестве осложнений независимо от объема операции на молочной железе.

Ключевые слова: рак молочной железы, подмышечная лимфаденэктомия, «пропеллерный» лоскут, лимфорея.

THE USE OF THE PROPELLER FLAP FOR COVERING SKIN DEFECT AFTER AXILLARY LYMPHADENECTOMY FOR BREAST CANCER

I.V. Reshetov^{1,2,3}, V.A. Khiyaeva^{2,4}, K.G. Kudrin², A.S. Fatyanova^{1,2}

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia¹

2/4, Bolshaya Pirogovskaya Street, 119435, Moscow, Russia. E-mail: xva85@mail.ru¹

Academy of Postgraduate Education of Russia, Moscow, Russia²

28, Orekhovy blvd, 115682, Moscow, Russia²

S.Y. Vitte University, Moscow, Moscow, Russia³

12/1, 2nd Kozhukhovskiy proezd, 115432, Moscow, Russia³

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician

V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia⁴

4, Academician Oparin Street, 117198, Moscow, Russia⁴

Abstract

The purpose of the study was to assess the feasibility of using the propeller flap to cover a large axillary fossa defect following lymph node dissection in breast cancer patients. **Material and Methods.** One hundred breast cancer patients underwent surgery. Out of them, 64 underwent Madden modified radical mastectomy and 36 radical breast resection using a propeller muscle flap. Out of 100 patients, 61 were followed up (50 after mastectomy and 11 after radical resection using a propeller flap). Fifteen patients were randomly selected for examination of the flap using ultrasound (2 patients after radical resection, 13 patients after radical mastectomy). The follow-up time was from 3 to 6 months. We studied the following: bleeding in the postoperative period, hematoma, duration of lymphorrhea, duration of hospitalization, ultrasound findings, hand function, size of the upper limb, and physical activity. **Results.** No statistically significant differences in the number of complications related to the surgery extent were found. Here was no bleeding. Small hematoma was observed in one patient who underwent breast resection. Forty-three (70.49 %) patients did not have lymphorrhea after drainage removal. Lymphorrhea was observed for a month in 9 (14.75 %) patients, for 1–2 months in 4 (6.56 %) patients, and for 3 months or more in 5 (8.2 %) patients – 3 months or more. Twelve (19.67 %) patients developed lymphoedema of the arm. Hospitalization period was 7 bed-days in 90.0 % of cases. The flap viability reached 100.0 %. In 54 (88.53 %) of 61 patients, the active function of the arm recovered. Thirty-eight (62 %) patients had ECOG 1 status 3 years after surgery. **Conclusion.** The flap made it possible to solve the local problems of covering the axillary neurovascular bundle during lymphadenectomy for breast cancer and eliminating a large axillary fossa defect. The results obtained demonstrated high engraftment rates with a small number of complications, regardless of the surgery extent.

Key words: breast cancer, axillary lymphadenectomy, propeller flap, lymphorrhea.

Введение

Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). По данным ЮНЕСКО, рак молочной железы является одной из ведущих причин смертности женщин молодого возраста. В 2019 г. в России выявлено 66 990 новых случаев данного заболевания. Хирургический метод является доминирующим в лечении больных РМЖ, несмотря на развитие и совершенствование методик лучевой терапии, внедрение в клиническую практику эффективных лекарственных препаратов. Однако, по данным ряда авторов, в 20–93 % случаев хирургическое лечение сопровождается развитием различных осложнений в раннем и позднем послеоперационных периодах [1–3].

Хирургическая реабилитация больных включает не только восстановление объема молочной железы, удаленной полностью или частично, с применением протезов, собственных тканей

либо их сочетаний, но и интраоперационную профилактику возможных осложнений. Вследствие подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомии при местнораспространенных стадиях РМЖ образуется полость. Из-за недостаточного прилегания кожных лоскутов к грудной стенке и пересечения значительного числа лимфатических сосудов в ране накапливается серозная и геморрагическая жидкость, что способствует формированию лимфоцеле (серомы). Различные авторы сообщают о развитии сером у 25–81 % оперированных больных [4, 5]. Обильная лимфоррея, сформировавшееся лимфоцеле приводят к грубому разрастанию рубцовой соединительной ткани в области лимфаденэктомии. В результате у пациенток формируется выраженный косметический дефект в подмышечной области, а также высок риск развития постмастэктомического синдрома [1, 5]. При развитии данных осложнений значительно увели-

чиваются сроки госпитализации больных (койко-день) и количество необходимых амбулаторных визитов к доктору, что приводит к увеличению финансовых затрат на лечение [6].

При послеоперационной лучевой терапии вследствие возможного постлучевого фиброза и сужения просвета подключичной вены вероятность возникновения лимфатического отека верхней конечности повышается до 70 % [7]. Данное осложнение может привести не только к снижению качества жизни, но и к инвалидизации пациентки.

Многими авторами разрабатывались методы, направленные на интраоперационную профилактику лимфореи при хирургическом лечении РМЖ, однако не все они были эффективны и приводили к удовлетворительному косметическому результату. Вышеизложенные факты указывают на необходимость разработки новых профилактических методов, которые могли бы способствовать закрытию свободного пространства в подмышечной области, сформированного в результате лимфаденэктомии, что приведет к уменьшению частоты развития ранних и поздних послеоперационных хирургических осложнений, улучшит косметический результат, поспособствует повышению качества жизни пациенток.

В последние годы пропеллерные лоскуты стали популярным вариантом для укрытия широкого спектра дефектов. Термин «пропеллерный» лоскут был впервые использован в 1991 г. Н. Nyakusoku et al. для описания кожно-жирового лоскута, базирующегося на центральной подкожной ножке, с формой, напоминающей пропеллер, который повернут на 90°. Четкое определение пропеллерного лоскута дано в 2009 г. на первом Токийском съезде по перфорантным и пропеллерным лоскутам и определено как «островной» лоскут, который посредством осевого вращения на своей сосудистой ножке перемещается в реципиентную зону. Эти лоскуты все чаще используются для восстановления различных дефектов мягких тканей [8, 9].

Целью методики являются устранение объемного дефекта подмышечной ямки и укрытие сосудов и нервов путем применения местного пропеллерного лоскута, что способствует профилактике длительной лимфореи, развития лимфоцеле, а также формирования вторичного лимфатического отека верхней конечности. Строение и расположение малой грудной мышцы позволяют использовать ее ткань для поставленной цели.

Уникальность сосудистой анатомии подмышечной ямки заключается в дублировании питания основных групп мышц плечевого пояса. В том числе и малая грудная мышца получает питание из двух основных источников: ветки грудокромиальной артерии и ветки латеральной грудной артерии (рис. 1). В связи с этим имеется возможность без ущерба кровоснабжению мышцы выделить ткань с питанием на ветке грудокромиальной артерии и

ротировать мышечную ткань в пределах подвижности сосуда до 180°.

Цель исследования – оценить возможности применения «пропеллерного» лоскута для устранения объемного дефекта подмышечной ямки после лимфаденэктомии у больных раком молочной железы.

Материал и методы

Всего по данной методике было прооперировано 100 пациенток, из них 64 выполнена радикальная модифицированная мастэктомия по Мадену с применением «пропеллерного» мышечного лоскута, 36 – радикальная резекция молочной железы с применением «пропеллерного» мышечного лоскута. Эти группы явились предметом анализа.

Возраст больных варьировал от 34 до 87 лет, средний возраст – 60,3 года. Избыточную массу тела имели 34 (34 %) больных, 37 (37 %) – страдали ожирением различной степени. У 1 (1 %) больной был дефицит массы тела. В 28 (28 %) наблюдениях масса тела была нормальной. Рак молочной железы I стадии был у 25 больных, II стадии – у 44, III стадии – у 26, IV стадии – у 5 пациенток.

Среди морфологических форм опухолей преобладал инвазивный рак неспецифического типа, протоковый вариант – у 61 больной. Инвазивный дольковый рак диагностирован у 13, инвазивный рак неспецифического типа, смешанный вариант – у 12 пациенток. Другие, более редкие морфологические формы заболевания наблюдались у 14 больных. По фено-генотипической классификации пациентки разделились следующим образом: люминальный А – 40, люминальный В Her-2-neu(-) – 33, люминальный В Her-2-neu(+) – 9, нелюминальный Her-2-neu(+) – 4, тройной негативный – 14 наблюдений. По морфотипу обе подгруппы основной группы распределились пропорционально.

Неoadьювантную химиотерапию получали 27 пациенток. Основным критерием выбора объема операции являлись локализация опухоли и размер органа. При локализации опухоли в верхне-наружном квадранте и размере молочной железы по чашечке бюстгалтера 4 и более отдавали предпочтение резекции органа.

После выполнения вмешательства, связанного с удалением молочной железы или части молочной железы с блоком подключичных, подмышечных и подлопаточных лимфатических узлов, большая грудная мышца поднимается мягким крючком, малая грудная мышца отсекается от места прикрепления к 3–5 ребрам и клювовидного отростка лопатки, формируется «пропеллерный» лоскут (рис. 2). Далее лоскут ротируется по часовой стрелке при операции на правой молочной железе и против часовой стрелки при операции на левой молочной железе в область подключично-подмышечных сосудов. При помощи двух хирургических пинцетов мышечный лоскут укладывается

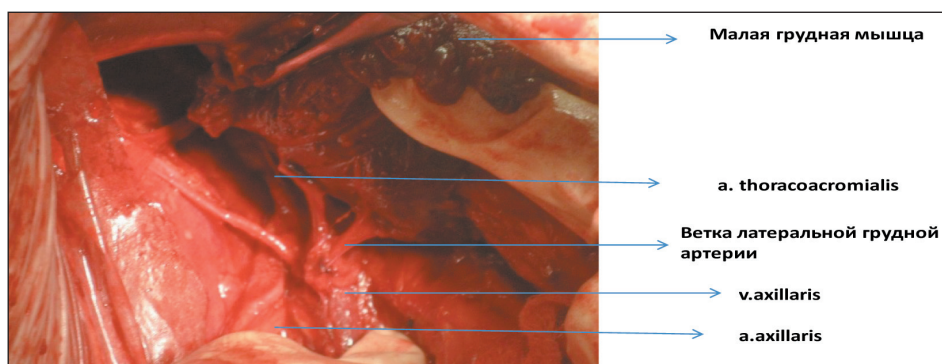


Рис. 1. Кровоснабжение малой грудной мышцы
Fig. 1. Blood supply to the pectoralis minor

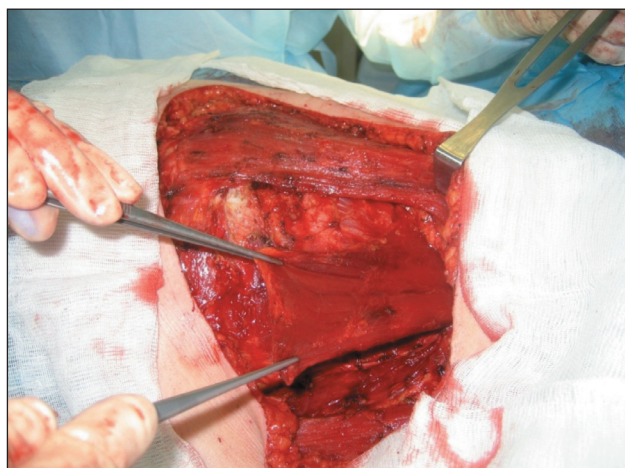


Рис. 2. Этап формирования лоскута из малой грудной мышцы («пропеллерный» лоскут)
Fig. 2. Forming a flap from the pectoralis minor muscle (propeller flap)

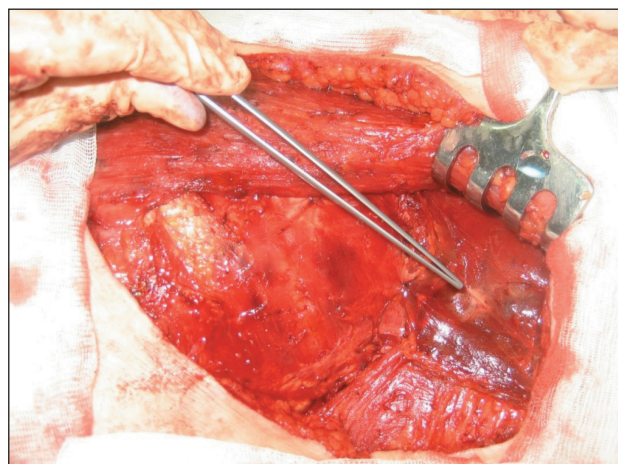


Рис. 3. Пинцетом указан «пропеллерный» лоскут из малой грудной мышцы, ротируемый на область подключично-подмышечных сосудов и фиксированный
Fig. 3. Tweezers indicate a propeller flap from the pectoralis minor, rotated to the subclavian-axillary vessels and fixed

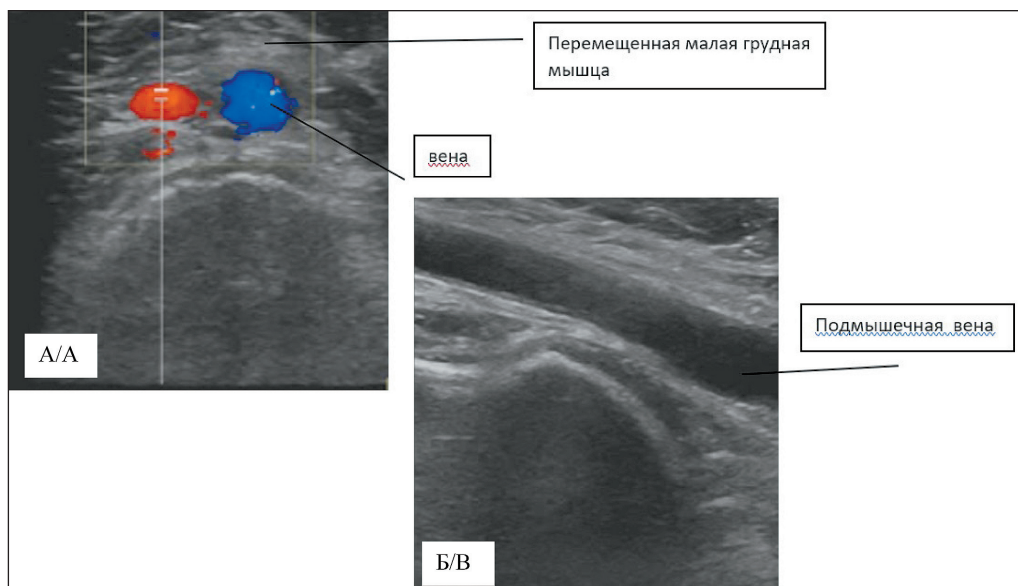


Рис. 4. А – ультразвуковая картина подмышечной области после операции. Отмечены подмышечные сосуды в режиме ЦДК и перемещенная малая грудная мышца; Б – Оценка состояния подмышечной вены при исследовании по продольной оси
Fig. 4. А – ultrasound image of the axillary region after surgery. The axillary vessels and the displaced pectoralis minor are seen; Б – Assessment of the axillary vein along the longitudinal axis

на сосуды, укрывая их, и фиксируется редкими поверхностными швами нитью «Викрил 3/0» к окружающим тканям (рис. 3). Таким образом, имевшийся объемный дефект в подмышечной области, сформированный в результате подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомии с обнажением сосудов и нервов, полностью устранен.

В послеоперационном периоде оценивались частота осложнений (кровотечение, гематома, длительность лимфореи), сроки послеоперационной госпитализации, данные ультразвукового исследования, функция верхней конечности, размер верхней конечности, физическая активность пациенток. Показанием для удаления дренажа служил объем лимфореи 40 мл за сут.

Для оценки жизнеспособности лоскута проводили УЗИ зоны операции при помощи аппарата General Electric Logiq 9 (линейный датчик 7–9 МГц) в В-режиме с цветовым доплеровским картированием и в режиме дуплексной цветовой доплерографии. Подключично-подмышечные сосуды осматривались по протяженности, доступной для визуализации для выявления возможных изменений диаметров и исключения их сдавления перемещенной малой грудной мышцей.

Катамнез прослежен у 61 пациентки: 50 больным выполнена мастэктомия с использованием «пропеллерного» лоскута, 11 – радикальная резекция с использованием «пропеллерного» лоскута. Случайным образом были отобраны 15 пациенток для осмотра и исследования состояния лоскута и подмышечных сосудов при помощи УЗИ. Двум из них была выполнена радикальная резекция, 13 – радикальная мастэктомия с использованием «пропеллерного» лоскута. Срок наблюдения составил от 3 до 6 мес. Для оценки отдаленных функциональных результатов (3 года) использовалось анкетирование по шкале ECOG.

Статистическую обработку проводили при помощи прикладной программы DoctorStat v. 1.9. Для каждого параметра сравнения или группы параметров строили таблицу размерностью 2хN, для которой рассчитывали значение точного двухстороннего критерия Фишера.

Результаты

Выявлено малое количество общих осложнений. Кровотечений в раннем послеоперационном периоде в обеих группах не наблюдалось. Образовавшаяся гематома малых размеров зарегистрирована у одной пациентки в группе резекций. Нагноение раны встретилось в одном случае в группе мастэктомий. У большинства пациенток после удаления дренажа лимфореи не было – 43 (70,49 %). Это явление наблюдалось как в группе мастэктомий, так и в группе радикальных резекций. У 9 (14,75 %) пациенток лимфорея продолжалась до 1 мес, у 4 (6,56 %) – в течение 1–2 мес, у 5 (8,2 %) пациенток – 3 мес и более (табл. 1).

У 12 (19,67 %) больных развился вторичный лимфатический отек руки. Этим больным была выполнена расширенная мастэктомия с послеоперационной лучевой терапией в связи с наличием метастатических лимфатических узлов.

При сравнении групп исследования по вышеуказанным параметрам мы не выявили значимых различий в количестве осложнений в зависимости от объема операции. Исключение составляет параметр «Лимфоотек руки», для которого вероятность отсутствия различий по точному двухстороннему критерию Фишера (p-value) составила всего 0,101, что не позволяет уверенно говорить как о различиях групп, так и об отсутствии различий (табл. 1).

Применение методики позволило существенно сократить госпитализацию пациенток до 7 койко-дней в 90,0 % случаев, что достоверно выше, чем затяжное лечение более 14 койко-дней (1,0 %) с отсутствием достоверной разницы между группами. При этом надо отметить, что в подгруппе с госпитализацией до 14 койко-дней показанием для продления пребывания в стационаре была отдаленность проживания пациенток и невозможность патронажа в амбулаторной сети, а не реальная реакция раны. Группы «Мастэктомия» и «Резекция» при сравнении по количеству койко-дней достоверно не отличаются (табл. 2).

Отмечена высокая жизнеспособность пластического материала, которая достигла 100,0 % по данным ультразвукового исследования с доплерографией. Стеноза подмышечных сосудов у осмотренных пациенток не выявлено (рис. 4а и 4б).

У 54 (88,53 %) из 61 опрошенной активная функция руки восстановилась сразу после операции и лишь 7 (11,47 %) больным на это потребовалось от 1 до 6 мес. При этом быстрее функция восстановилась у пациенток после резекции (табл. 3). При сравнении групп «Мастэктомия» и «Резекция» по срокам восстановления руки до статуса активной функции вероятность отсутствия различий по точному двухстороннему критерию Фишера (p-value) составила 1. Таким образом, группы «Мастэктомия» и «Резекция» по срокам восстановления руки до статуса активной функции достоверно не отличаются. Спустя 3 года после операции 38 (62 %) пациенток имели статус ECOG 1 (из них 11 пациенток, оперированных в объеме радикальной резекции).

Обсуждение

Современные подходы к реконструкции тканей все чаще используют «пропеллерные» лоскуты в качестве пластического материала. Это позволяет не только минимизировать урон донорской ране, но и успешно использовать сосудистую ножку для поворота лоскута. Ближайший пластический материал уменьшает травму и ускоряет операцию. Подобный подход позволил формировать мышечный лоскут из волокон малой грудной мышцы

Таблица 1/Table 1

Непосредственные результаты операций с «пропеллерным» лоскутом малой грудной мышцы
Immediate outcomes of surgery with a propeller flap of the pectoralis minor

Группа/Group	Мастэктомия/ Mastectomy	Резекция/ Resection	Всего/ Total	Вероятность отсутствия различий по точному двухстороннему критерию Фишера по параметру сравнения (p-value)/ Probability of no difference according to Fisher's exact test for the comparison parameter (p-value)
Всего/Total	50	11	61	—
Кровотечение/Bleeding	0	0	0	—
Гематома/Hematoma	0	1	1	0,180
Нагноение/Suppuration	1	0	1	—
Лимфорея/Lymphorea:				
не было/no evidence	36	7	43	0,814
до 1 мес/up to 1 month	7	2	9	
до 2 мес/up to 2 months	3	1	4	
до 3 мес и более/ up to 3 months and more	4	1	5	0,101
Лимфоотек руки/ Lymphoedema of the arm	12	0	12	
Жизнеспособность лоскута/ Flap viability	13	2	15	—

Таблица 2/Table 2

Непосредственные результаты операций с «пропеллерным» лоскутом малой грудной мышцы:
койко-дни

Immediate outcomes of surgery with a propeller flap of the pectoralis minor muscle: bed-days

Группа/ Group	Мастэктомия/ Mastectomy	Резекция/ Resection	Всего/ Total	Вероятность отсутствия различий по точному двухстороннему критерию Фишера по параметру сравнения (p-value)/ Probability of no difference according to Fisher's exact test for the comparison parameter (p-value)
Всего/Total	64	36	100	—
Койко-день/Bed-days				
до 7/up to 7	56	34	90	0,668
до 14/up to 14	7	2	9	
больше 14/more than 14	1	0	1	

Таблица 3/Table 3

Сроки восстановления руки до статуса активной функции
Timing of restoration of the arm to the status of active function

Сроки/Timing	Группа/Group	
	Мастэктомия/Mastectomy	Радикальная резекция/Radical resection
Сразу/Immediate	44 (88 %)	10 (90,91 %)
1 мес/1 month	3 (6 %)	1 (9,09 %)
2–3 мес/2–3 months	2 (4 %)	—
6 мес/6 months	1 (2 %)	—
Итого/Total	50 (100 %)	11 (100 %)

с использованием одной из веток подмышечной артерии, непосредственно впадающих в малую грудную мышцу. Наличие удобного пластического материала в этой области позволило применить его при операциях по поводу рака молочной железы. Целью реконструкции являлось устранение объемного дефекта подмышечной ямки, укрытие сосудисто-нервного пучка. Привлечение приемов пластической хирургии позволило добиться малого числа осложнений несмотря на распространенные опухолевые процессы. Одним из преимуществ «пропеллерных» лоскутов являются быстрота операции и надежность кровоснабжения. Мы не встретили некротических осложнений, а время операции удлинялось незначительно – 20–30 мин. Свои положительные качества лоскут демонстрирует независимо от объема операции на молочной железе.

Заключение

Современная реконструктивно-пластическая хирургия развивается по пути открытия новых аутопластических материалов на основе локальных лоскутов. Эти виды лоскутов позволяют не только пересаживать их с помощью микрохирургической техники, но и перемещать в пределах оси вращения сосудистой ножки (эффект пропеллера). Авторы разработали «пропеллерный» лоскут на основе малой грудной мышцы, используя ветку грудно-

акромиальной артерии. Этот лоскут позволил решить локальные задачи укрытия подмышечного сосудисто-нервного пучка при выполнении подмышечной лимфаденэктомии при раке молочной железы и устранения объемного дефекта подмышечной ямки. Лоскут продемонстрировал высокую жизнеспособность и способность решать поставленную задачу. Ближайшие и отдаленные результаты продемонстрировали высокие показатели приживления при малом количестве осложнений, сокращении стационарного койко-дня и раннее восстановление функции верхней конечности независимо от объема операции на молочной железе. Таким образом, увеличение объема операции не приводит к статистически значимому росту осложнений благодаря надежности пластического материала.

Использование в клинической практике разработанного способа позволяет уменьшить объем и длительность лимфореи, предотвратить образование лимфоцеле в подмышечной области и обусловленных этим выраженных рубцовых изменений; профилировать постмастэктомический отек верхней конечности, что, в свою очередь, способствует снижению количества осложнений после радикальных операций по поводу рака молочной железы, ускорению и улучшению социально-трудовой реабилитации больных после операции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пак Д.Д., Ермошченкова М.В. Пластика подмышечно-подключично-подлопаточной области при радикальных мастэктомиях по поводу рака молочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008; 10: 43–48. [Pak D.D., Ermoshchenkova M.V. Plastic surgery of the axillary-subclavian-subscapularis region in radical mastectomies for breast cancer. Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. 2008; 10: 43–48. (in Russian)].
2. Ткачук О.А., Наров Ю.А., Войццкий В.Е., Любарский М.С., Хабаров Д.В. Патогенетические аспекты лимфотропных методик в профилактике ранних послеоперационных осложнений у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2008; приложение № 2: 85–86. [Tkachuk O.A., Narov Yu.A., Voitsitskiy V.E., Lyubarskiy M.S., Khabarov D.V. Pathogenetic aspects of lymphotropic techniques in the prevention of early postoperative complications in patients with breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2008; Suppl. 2; 85–86. (in Russian)].
3. Фатыев О.Э., Козлов Н.С., Королюк Г.М., Ратке И.А., Ронзин А.В., Степанянц Н.Г., Белов Е.Н., Сафронова В.В., Вагабова И.М. Новые подходы к профилактике и лечению ранней и поздней послеоперационной лимфореи. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(1): 60–74. [Fatuev O.E., Kozlov N.S., Korolyuk G.M., Ratke I.A., Ronzin A.V., Stepanyants N.S., Belov E.N., Safronova V.V., Vagabova I.M. New approaches to prevention and treatment of early and late postoperative lymphorrhea. Research and Practical Medicine Journal. 2019; 6(1): 60–74. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-6.
4. Корнеев К.В. Современные направления профилактики лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных

мастэктомий (обзор литературы). Вестник РНЦПР МЗ РФ. 2012; 12. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/korneyev_v12.htm (дата обращения: 1.05.2020). [Korneyev K.V. Modern tendencies of prevention of lymphorrhea after radical mastectomies (the literature review). Vestnik RCRR MZ RF. 2012; 12. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/korneyev_v12.htm (cited 1.05.2020). (in Russian)].

5. Agrawal A., Ayantunde A.A., Cheung K.L. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. ANZ J Surg. 2006 Dec; 76(12): 1088–95. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03949.x.

6. van Bastelaar J., Granzier R., van Roozendaal L.M., Beets G., Dirksen C.D., Vissers Y. A multi-center, double blind randomized controlled trial evaluating flap fixation after mastectomy using sutures or tissue glue versus conventional closure: protocol for the Seroma reduction After Mastectomy (SAM) trial. BMC Cancer. 2018 Aug 17; 18(1): 830. doi: 10.1186/s12885-018-4740-8.

7. Erickson V.S., Pearson M.L., Ganz P.A., Adams J., Kahn K.L. Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2001 Jan 17; 93(2): 96–111. doi: 10.1093/jnci/93.2.96.

8. D'Arpa S., Toia F., Pirrello R., Moschella F., Cordova A. Propeller flaps: a review of indications, technique, and results. Biomed Res Int. 2014; 2014: 986829. doi: 10.1155/2014/986829.

9. Pignatti M., Ogawa R., Hallock G.G., Mateev M., Georgescu A.V., Balakrishnan G., Ono S., Cubison T.C.S., D'Arpa S., Koshima I., Hyakusoku H. The “Tokyo” consensus on propeller flaps. Plast Reconstr Surg. 2011 Feb; 127(2): 716–722. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181fed6b2.

Поступила/Received 15.05.2021
Принята в печать/Accepted 04.07.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ «Академия постдипломного образования» ФМБА России; научный руководитель медицинского факультета Московского университета им. С.Ю. Витте (г. Москва, Россия). E-mail: ivreshetov@mail.ru. SPIN-код 3845-6604. AuthorID (РИНЦ): 103745. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Хияева Виктория Аркадьевна, старший преподаватель кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ «Академия постдипломного образования» ФМБА России; врач-онколог отделения патологии молочной железы Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8308-5041. AuthorID (РИНЦ): 1055074. ORCID: 0000-0003-0205-3918.

Кудрин Константин Геннадьевич, старший лаборант кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ «Академия постдипломного образования» ФМБА России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4425-8574. AuthorID (РИНЦ): 763019. ORCID: 0000-0001-7041-4557.

Фатьянова Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); доцент кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ «Академия постдипломного образования» ФМБА России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2673-4625. AuthorID (РИНЦ): 960816. ORCID: 0000-0002-5004-8307.

ВКЛАД АВТОРОВ

Решетов Игорь Владимирович: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой рукописи.

Хияева Виктория Аркадьевна: сбор и обработка данных, составление черновика рукописи.

Кудрин Константин Геннадьевич: анализ научной работы, статистическая обработка данных.

Фатьянова Анастасия Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery, Academy of Postgraduate Education of Russia; Head of S.Y. Vitte Moscow University (Moscow, Russia). E-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Viktoria A. Khiyaeva, MD, Senior Lecturer of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery, Academy of Postgraduate Education of Russia; Oncologist, Department of Breast Pathology, Institute of Gynecological Oncology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Konstantin G. Kudrin, Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education of Russia (Moscow, Russia).

Anastasia S. Fatyanova, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery at the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Associate Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Igor V. Reshetov: study conception, drafting of the manuscript, final approval of the published manuscript.

Viktoria A. Khiyaeva: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Konstantin G. Kudrin: study analysis, statistical analysis.

Anastasia S. Fatyanova: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-49-57

УДК: 616.6-006.6-076:577.112

Для цитирования: Sameh R., Mostafa N., Embaby A., Raouf S.A., Abdelwahab K. Роль EZH2 и ARID1A в диагностике плоских уротелиальных опухолей с атипией. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 49–57. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-49-57

For citation: Sameh R., Mostafa N., Embaby A., Raouf S.A., Abdelwahab K. The role of EZH2 and ARID1A in the diagnosis of flat urothelial lesions with atypia. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 49–57. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-49-57

РОЛЬ EZH2 И ARID1A В ДИАГНОСТИКЕ ПЛОСКИХ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ С АТИПИЕЙ

R. Sameh¹, N. Mostafa¹, A. Embaby², S.A. Raouf¹, K. Abdelwahab³

Кафедра патологии, факультет медицины человека, Загазигский университет, Загазиг, Египет¹
Загазиг, 44519, Аш-Шарика, Египет.

E-mail: Dr.embaby@yahoo.com Dr.embaby@zu.edu.eg¹

Отделение клинической гематологии, отделение внутренней медицины, медицинский факультет,
Загазигский университет, Загазиг, Египет²

Загазиг, 44519, Аш-Шарика, Египет²

Отделение урологии, факультет медицины человека, Загазигский университет, Загазиг, Египет³

Загазиг, 44519, Аш-Шарика, Египет³

Аннотация

Актуальность. Диагностика уротелиальной карциномы *in situ* имеет большое значение, поскольку обладает прогностической и терапевтической ценностью. **Целью исследования** было определить роль EZH2 и ARID1A в диагностике карциномы *in situ*. **Материал и методы.** Ретроспективное перекрестное исследование включало 24 образца плоских уротелиальных опухолей, 20 образцов CIS и 10 образцов нормального прилегающего уротелия, взятых при цистоскопической биопсии. Во всех случаях была оценена иммуногистохимическая экспрессия EZH2 и ARID1A. **Результаты.** Все образцы нормального уротелия показали высокое ядерное окрашивание на ARID1A и отрицательное ядерное окрашивание на EZH2. Высокая экспрессия EZH2 наблюдалась в 80 % образцов CIS по сравнению с 20 % плоских уротелиальных опухолей с атипией ($p=0,001$), в то время как высокая экспрессия ARID1A наблюдалась в 70,8 % плоских уротелиальных опухолей с атипией по сравнению с 25 % образцов CIS ($p=0,001$). EZH2 был более точным и специфичным при диагностике карциномы *in situ*. **Заключение.** EZH2 и ARID1A являются перспективными диагностическими маркерами уротелиальной карциномы *in situ*. EZH2 более точен и специфичен, чем ARID1A, в диагностике карциномы *in situ* по сравнению с другими плоскими уротелиальными опухолями.

Ключевые слова: дисплазия, карцинома *in situ*, реактивная атипия, EZH2, ARID1A, иммуногистохимия.

THE ROLE OF EZH2 AND ARID1A IN THE DIAGNOSIS OF FLAT UROTHELIAL LESIONS WITH ATYPIA

R. Sameh¹, N. Mostafa¹, A. Embaby², S.A. Raouf¹, K. Abdelwahab³

Pathology Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt¹
Zagazig, 44519, Al-Sharika, Egypt. E-mail: Dr.embaby@yahoo.com Dr.embaby@zu.edu.eg¹

Clinical Hematology Unit, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Zagazig University,
Zagazig, Egypt²

Zagazig, 44519, Al-Sharika, Egypt²

Urology Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt³

Zagazig, 44519, Al-Sharika, Egypt³

Abstract

Background. Diagnosis of urothelial carcinoma *in situ* is of great importance because it has prognostic and therapeutic value. **We aim to determine** the utility of EZH2 and ARID1A as a new tool in the diagnosis of carcinoma *in situ*. **Material and Methods.** This retrospective cross-sectional study included Twenty-four specimens of flat urothelial lesions, twenty specimens of CIS, and 10 of normal adjacent urothelium that was taken by cystoscopic resection biopsy procedure. immunohistochemical expression of EZH2 and ARID1A. were evaluated in all studied cases. **Results.** All normal urothelium specimens showed high nuclear staining for ARID1A and negative nuclear staining for EZH2. High EZH2 expression was observed in 80 % of CIS specimens compared to 20 % of flat urothelial lesions with atypia ($p=0.001$), while high ARID1A expression was observed in 70.8 % of flat urothelial lesions with atypia compared to 25 % of CIS specimens ($p=0.001$). EZH2 was more accurate and specific in the diagnosis of carcinoma *in situ*. **Conclusion.** EZH2 and ARID1A are promising diagnostic markers for urothelial CIS. EZH2 is more accurate and specific than ARID1A in the diagnosis of carcinoma *in situ* versus other flat urothelial lesions.

Key words: dysplasia, carcinoma *in situ*, reactive atypia, EZH2, ARID1A, immunohistochemistry.

Introduction

Urothelial carcinoma is a major health problem. The incidence of urothelial carcinoma worldwide is approximately 4.5 % in males and 1.5 in females [1]. In Egypt, It represents the second mostly diagnosed cancers in men [2]. Early diagnosis of UC may decrease the mortality and morbidity rates [3]. According to the latest WHO 2016 committee, flat urothelial lesions with atypia were classified as reactive urothelial atypia, urothelial proliferation of uncertain malignant potential (UPUMP), urothelial dysplasia and urothelial carcinoma *in situ* [4]. UPUMP contains no true papillary projections but undulations are common with a thickened urothelium but minimal or no cytological atypia. These entities may be seen *de novo*, and in this setting, the clinical relevance is unknown. More frequently they are seen in patients who have a history of prior carcinoma or seen adjacent to papillary lesions. It is likely that most represent lateral extension ("shoulder lesion") of a papillary neoplasm [5]. Reactive urothelial atypia may in some instances lead to confusion with dysplasia or cause concern for patients. Nucleomegaly is the most prominent finding in reactive urothelial changes, but the cells often have a single prominent nucleolus and evenly distributed vesicular chromatin. The nuclear borders are smooth. The nuclei are frequently round, and nuclear pleomorphism is lacking [6]. Architecturally, the cells maintain their polarity to the basement membrane although a minimal loss of polarity may be evident. The mitotic rate may be increased with mitoses present predominantly in the basal and intermediate urothelium, but atypical forms are not seen. Intraurothelial acute or chronic inflammation is commonly identified [7]. It is important to recognize that even intraepithelial lymphocytes, by themselves, can result in reactive changes. The cytoplasm may become more basophilic or eosinophilic with loss of cytoplasmic clearing. Clinical history of stones, infection, or frequent instrumentation may be present. Reactive urothelium may be denuded with only a single residual layer of basal cells remaining; the residual cells are not hyperchromatic, not enlarged, and do not possess nuclear membrane irregularity

[8]. Urothelial dysplasia (UD) is defined as the loss of polarity with nuclear rounding and crowding and cytologic atypia that is not severe enough to diagnose CIS. CIS and UD are precursor lesions of invasive urothelial carcinoma and their detection, especially CIS, is associated with a significant risk of progression and recurrence [9]. CIS is often multifocal and can occur in the upper urinary tracts and in the prostatic ducts and urethra. CIS exists in two settings; isolated (primary) CIS and secondary CIS associated with papillary urothelial carcinoma. Isolated CIS was rare, accounting for about 10 % of all CIS and 1 % to 3 % of bladder neoplasm [10]. Although nuclear and architectural features are the primary criteria for differentiation between CIS and other flat epithelial lesions with atypia, it may be difficult in some patients. Expression of markers as EZH2 and ARID1A may be helpful [11, 12].

The Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) is a core subunit of the polycomb repressor complex 2 (PRC2), which is overexpressed in numerous cancers and mutated in several others. Notably, EZH2 acts as a critical epigenetic repressor through its role in histone methylation, it is also an activator of gene expression, acting through multiple signaling pathways in distinct cancer types. Increasing evidence suggests that EZH2 is an oncogene and is central to initiation, growth and progression of urological cancers [13]. AT-rich interacting rich domain 1 (ARID1A) belongs to a family of proteins containing a highly conserved, approximately 100-amino acid DNA binding domain called ARID (AT-rich interacting domain). Although the ARID domains in general preferentially bind AT-rich DNA sequences, the ARID1A domain of mammalian ARID1A exhibits general DNA binding character without sequence specificity [14]. The ARID1A gene maps to chromosome 1p36.11, a region frequently deleted in cancer. Initial clues that ARID1A was a tumor suppressor came from expression analyses that showed decreased ARID1A expression in 30 % of renal cancer and 10 % of breast cancer [15]. A synthetic lethality relationship between other SWI/SNF components including ARID1A and EZH2 has been

revealed revealed in several tumor entities [16]. We evaluate the validity of EZH2 and ARID1A expression in distinction between carcinoma *in situ* and other flat urothelial lesions

Material and Methods

This retrospective cross-sectional study was performed after approval by the local ethical Committee Zagazig University, Institutional Review Board (IRB) for human studies (reference number is ZU-IRB #:3986-18-9-2017). This study included 54 patients were selected from pathology department archival blocks in collaboration with urology department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Egypt, in the period from June 2016 to June 2020. The control group included 10 specimens from adjacent normal mucosa. Twenty-four patients with flat urothelial lesions with atypia (nine specimens of UPUMP, eight specimens of reactive atypia and seven specimens of dysplasia) and 20 specimens of CIS. All specimens were obtained by urethrocytostomy and biopsies. They were classified according to 2016 WHO/ ISUP [4].

Immunohistochemical staining

Staining was performed with Dako Autostainer link 48 (Dako) according to manufacturer's guide.

Iry antibodies

1 – ARID1A [Rabbit polyclonal antibody (Cat. GTX129433) isotype: IgG, 1:100-1000 dilution, Gene Tex international corporation].

2 – EZH2 [Rabbit polyclonal antibody, Clone 144CT2.1.1.5, isotype: IgG, 1:50-100 dilution, US Biological life sciences USA] Normal human testicular tissue was used as positive control for EZH2 while normal human breast and kidney tissue served as positive control for ARID1A. Negative controls were obtained by replacing the primary antibodies with non-immune serum.

The evaluation of ARID1A immunostaining

Nuclear ARID1A expression was considered positive. Immunoreactivity was assessed by considering the extent and the intensity of nuclear staining in the tumor cells. Grades of 0–3 were assigned according to the percentage of positive tumor cells (0=0 %; 1<25 %; 2=25–50 %; 3>51 %) and the intensity of staining in tumor (0=absence of staining; 1=weak; 2=intermediate; 3=strong intensity). The combined score was calculated by multiplication of the percentage and the intensity grade [17]. Receiver operating characteristic (Roc) curve analysis was used for calculating the cutoff point.

The evaluation of EZH2 immunostaining

The EZH2 expression was considered positive in nuclear expression only. The extent of nuclear EZH2 protein staining was graded as follows: 1 (<25 % staining of tumor cells), 2 (25–50 % staining of tumor cells), 3 (50–75 % staining of tumor cells), 4 (>75 % staining of tumor cells). Moreover, the staining intensity was quantified as 0 (indicated no expression), 1 (indicated weak expression), 2 (indicated intermediate expres-

sion), 3 (indicated strong expression).

The intensity was multiplied by the extension values to obtain the final immunostaining score (range 0–12) [18]. Receiver operating characteristic (Roc) curve analysis was used for calculating the cutoff point.

Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out by using SPSS version «20.0» (SPSS Inc.). Fisher's exact and χ^2 tests were applied for comparisons between the nominal variables. Independent student t-test (t) was used to compare two groups of normally distributed data Mann-Whitney U (MW) was used to compare two groups of non-normally distributed data. Sensitivity, specificity, accuracy, and positive predictive values were calculated. The designations true and false were based on the study hypothesis that high EZH2 is expressed in malignancy and true positivity for ARID1A is expected in benign and other flat epithelial lesions.

Results

Mean age of the cases was 39.8 ± 1.3 , most cases were males (79.2 %). According to Roc curve analysis the cutoff point of EZH2 immunoreactivity in all studied cases was 4 (Fig. 1). They were reclassified into two group; low expression (score<4,) and high expression (score $\geq$ 4 was). However, the cutoff point

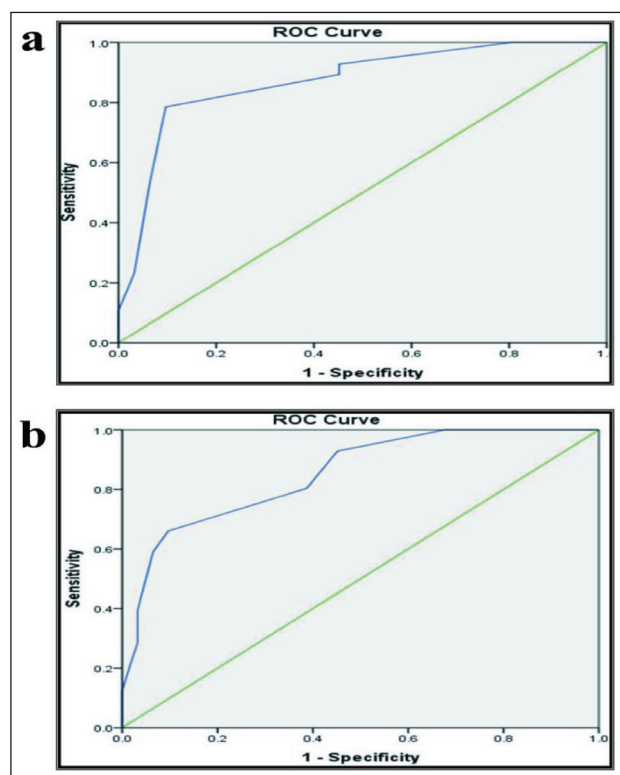


Рис. 1. а) ROC-кривая для оценки EZH2; б) ROC-кривая для оценки EZH2

Fig. 1. а) ROC curve for EZH2 cut-off point estimation; б) ROC curve for EZH2 cut-off point estimation

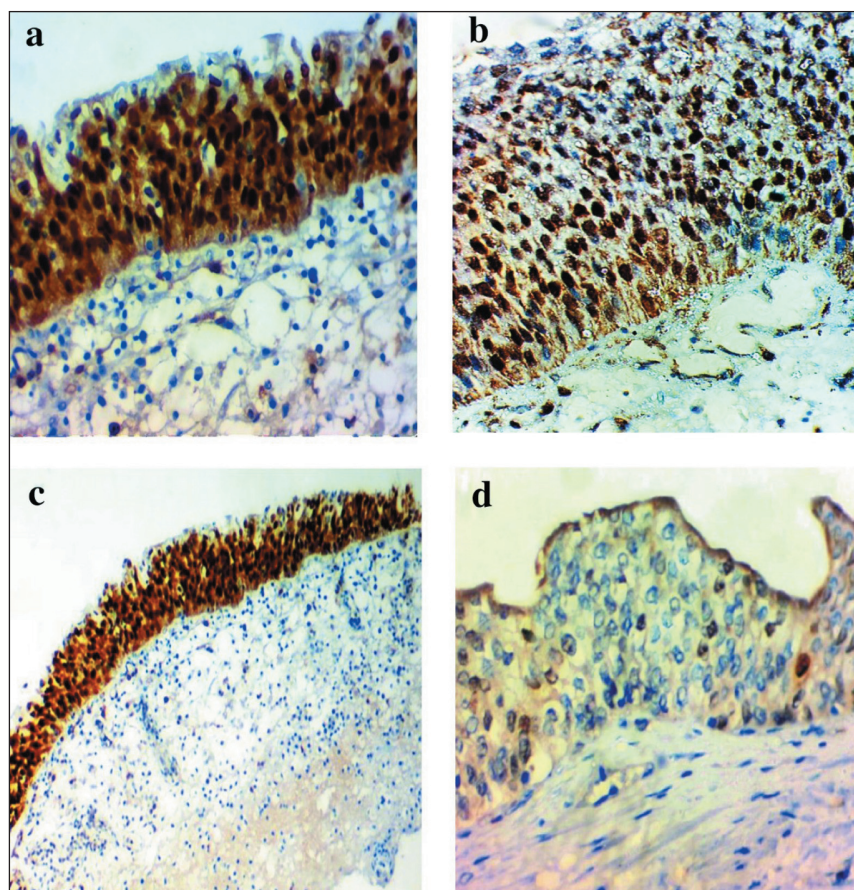


Рис. 2. Микрофото: а) высокая ядерная экспрессия ARID1A в нормальном эпителии; б) высокая ядерная экспрессия ARID1A в случае UPUMP; в) высокая ядерная экспрессия ARID1A в случае реактивной атипии; д) низкая экспрессия ARID1A в случае CIS

Fig. 2. Microphoto: a) high ARID1A nuclear expression in normal epithelium; b) high ARID1A nuclear expression in a case UPUMP; c) high ARID1A nuclear expression in a case reactive atypia; d) low ARID1A expression in a case of CIS

of ARID1A immunoreactivity in all studied cases was (Fig. 1).

Furthermore, they were reclassified into two groups: low expression (score<3) and high expression (score≥3). High ARID1A expression was significantly low in CIS (25 %) compared to its high expression in

100 % of normal epithelium and 70.8 % of all flat lesions with atypia with a highly statistically significance difference between them (p-value=0.0002) (Table 1) (Fig. 2).

ARID1A expression level was significantly lower in CIS compared to normal, UPUMP and reactive aty-

Таблица 1/Table 1

Сравнение EZH2 и ARID1A между CIS и другими плоскими уротелиальными опухолями с атипией
Comparison of EZH2 and ARID1A between CIS and other flat urothelial lesions with atypia

	No	EZH2 Immunoreactivity		p-value	ARID1A Immunoreactivity		p-value
		Low (cut off <4)	High (cut off ≥4)		Low (cut off <3)	High (cut off ≥3)	
Normal/Нормальные	10	10 (100.0 %)	0 (0.0 %)		0 (0 %)	10 (100 %)	
Плоские эпителиальные опухоли с атипией/ Flat epithelial lesions with atypia	24	20 (80 %)	4 (20 %)		7 (29.2 %)	17 (70.8 %)	
• UPUMP ¹	9	9 (100 %)	0 (0 %)	<0.001**	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	<0.001**
• Реактивная атипия/ • Reactive atypia	8	7 (87.5 %)	1 (12.5 %)		2 (25.0 %)	6 (75.0 %)	
• Дисплазия/Dysplasia	7	4 (57.1 %)	3 (42.9 %)		4 (57.1 %)	3 (42.9 %)	
CIS ²	20	4 (20 %)	15 (80 %)		16 (75 %)	5 (25 %)	

Примечание: ¹ – UPUMP: уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом; ² – CIS: карцинома *in situ*; ** – различия статистически значимые (p≤0.001).

Note: ¹ – UPUMP: urothelial proliferation of uncertain malignant potential, ² – CIS: Carcinoma *in situ*, ** – p≤0.001 is highly significant.

Таблица 2/Table 2

Экспрессия EZH2 в ARID1A в CIS по сравнению с другими плоскими опухолями

Expression of EZH2 in ARID1A in CIS versus other flat lesions

Варианты/ Variable	Versus	EZH2 level			ARID1A level		
		Mean $\pm$ SD	Медиана (Диапазон)/ Median (Range)	p-value	Mean $\pm$ SD	Медиана (Диапазон)/ Median (Range)	p-value
CIS ¹ vs нормы/ CIS ¹ vs normal	CIS	6.5 $\pm$ 3.1	6 (2–12)	0.001**	3.3 $\pm$ 1.7	3 (0.0–6)	0.001**
	Плоский нормальный/ Flat normal	1.7 $\pm$ 1.1	1 (1–4)		7.1 $\pm$ 1.8	6 (4–9)	
CIS vs UPUMP ²	CIS	6.5 $\pm$ 3.1	6 (2–12)	0.001**	3.3 $\pm$ 1.7	3 (0.0–6)	0.004*
	UPUMP	1.9 $\pm$ 1.2	1.5 (1–4)		5.7 $\pm$ 2.4	5 (4–9)	
CIS vs реактивной атипии/ CIS vs reactive atypia	CIS	6.5 $\pm$ 3.1	6 (2–12)	0.01*	3.3 $\pm$ 1.7	3 (0.0–6)	0.02*
	Реактивная атипия/ Reactive atypia	2.0 $\pm$ 1.4	1.5 (1–4)		5.3 $\pm$ 1.6	5 (4–8)	
CIS vs дисплазии/ CIS vs Dysplasia	CIS	6.5 $\pm$ 3.1	6 (2–12)	0.006*	3.3 $\pm$ 1.7	3 (0.0–6)	0.6
	Дисплазия/ Dysplasia	2.5 $\pm$ 1.4	2.5 (1–4)		3.7 $\pm$ 2.1	3.5 (1–7)	

Примечание: ^ = Тест Манна-Уитни; ¹ – CIS: карцинома *in situ*; ² – UPUMP: уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом; * – различия статистически значимые (p<0,05); ** – различия статистически значимые (p<0,001).

Note: ^ = Mann-Witenny test; ¹ – CIS: carcinoma *in situ*; ² – UPUMP: urothelial proliferation of uncertain malignant potential; * – p<0.05 is significant, ** – p<0.001 is highly significant.

pia (0.001, 0.004, 0.02) respectively. However, there was no statistically significant difference in ARID1A expression levels in differentiating CIS from dysplasia (p=0.6) (Table 2) (Fig. 3).

In contrast, Overexpression of EZH2 was higher in CIS (80 %) compared to its overexpression in 20 % of all flat epithelial lesions with atypia and 0 % of normal epithelium, with a highly statistically significant difference between them (p=0.001) (Table 1) (Fig. 4).

Moreover, EZH2 expression levels were statistically increased in CIS compared to normal, UPUMP, reactive atypia and dysplasia (0.001, 0.001, 0.01, 0.006) respectively (Table 2) (Fig. 5).

Sensitivity, Specificity, and accuracy of high EZH2 expression in diagnosis of carcinoma *in situ* versus other flat urothelial lesions were 80 %, 88.24 %, 85.19 % respectively while sensitivity, specificity, and accuracy of low ARID1A expression were 75 %, 79.41 %, 77.78 % respectively (Table 3).

Discussion

Early detection of CIS would help in reduction of bladder cancer incidence, morbidity and mortality. The differentiation of CIS from other flat lesions with atypia is critical because it has both therapeutic and prognostic importance [19, 20] Even after publication of the 4th edition of WHO/ISUP classifications, the distinction between reactive and dysplastic changes has not been resolved, There are still no definite morphological criteria to diagnose CIS, and there is great

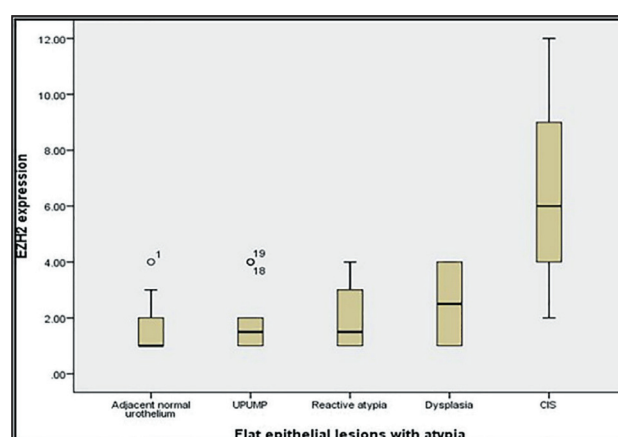


Рис. 3. Прямоугольная диаграмма для уровней иммунореактивности EZH2 в нормальных образцах, плоских эпителиальных опухолях и CIS

Fig. 3. Box plot chart for EZH2 immunoreactivity levels in normal, flat epithelial lesions and CIS

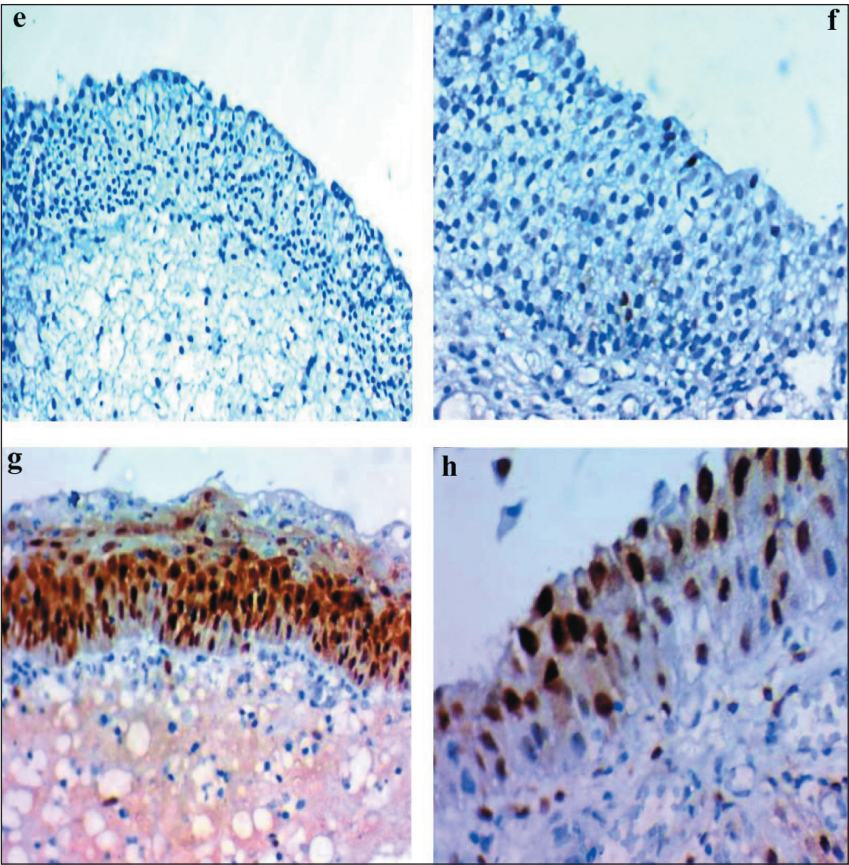


Рис. 4. Микрофото: е) низкая экспрессия EZH2 в нормальном эпителии; ф) низкая экспрессия EZH2 в случае UPUMP; г) высокая экспрессия EZH2 в случае умеренной дисплазии; х) высокая экспрессия EZH2 в случае CIS
Fig. 4. Microphoto: e) low EZH2 expression in normal epithelium; f) low EZH2 expression in a case of UPUMP; g) high EZH2 expression in a case of moderate dysplasia; h) high EZH2 expression in a case of CIS

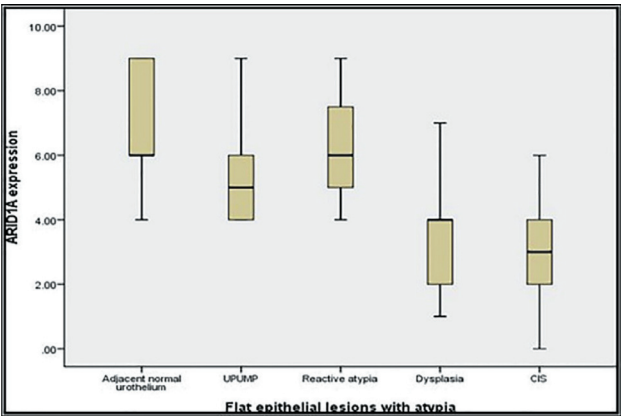


Рис. 5. Прямоугольная диаграмма для уровней иммунореактивности ARID1A в поражениях плоского эпителия и CIS
Fig. 5. Box plot chart for ARID1A immunoreactivity levels in flat epithelial lesions and CIS

inter- and interobserver disagreement [4]. Some forms of CIS may be difficult in diagnosis such as clinging and pagetoid type. So morphology alone is frequently insufficient to differentiate CIS from other flat lesions with atypia [21]. There is always a thorough work to discover a diagnostic marker of CIS to differentiate it from other flat epithelial lesions. Moreover, UPUMP has 40 % risk to turn into low grade urothelial carcinoma after 5 years [4]. Earlier studies suggested the use of CK20, CD44, Ki67, p53, p16 and CK5/6 immunostains as a diagnostic panel for problematic flat lesions with atypia [22], this is a large panel with a high cost and the discriminatory performance may be unsatisfactory in some cases.

EZH2-immunohistochemistry was used in distinction between malignant and reactive mesothelial cells, with 95.5 % sensitivity providing a promising diagnostic marker for malignancy [23]MOC-31, CEA, or B72.3. Also, ARID1A was used as a diagnostic marker for atypical endometrial hyperplasia to

Таблица 3/Table 3

Валидность EZH2 и ARIDIA в диагностике CIS по сравнению с нормальными и плоскими поражениями с атипией

Validity of EZH2 and ARIDIA in diagnosis of CIS versus normal and flat lesions with atypia

Параметр/ Parameter	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity	PVP	PVN	Точность/ Accuracy
EZH2	80.0 %	88.24 %	80.0 %	88.24 %	85.19 %
ARIDIA	75.0 %	79.41 %	68.18 %	84.38 %	77.78 %

differentiate it from benign hyperplasia [24]. These findings raised our interest for testing both markers in bladder tissue.

There are no previous data about the role of EZH2 and ARID1A in distinction between carcinoma *in situ* and other flat urothelial lesions. In current study, we investigated the use of EZH2 and ARID1A as a diagnostic marker of CIS. We reported that expression of high EZH2 was observed in (80 %) of cases of CIS compared to 20 % of flat epithelial lesions with atypia and 0 % of adjacent normal epithelium with a highly statistically significant difference between them (p -value=0.001), suggesting that EZH2 is a diagnostic marker for CIS. This observation goes in agreement with Warrick et al. (2016) study which found that EZH2 expression was common in bladder cancer with greatest expression seen in CIS in comparison to normal urothelium and recommended EZH2 as a specific marker of CIS and invasive bladder cancer compared to benign urothelium [11]. J.D. Raman et al., (2005) also demonstrated that EZH2 protein levels were higher in UC compared with benign urothelium [25].

Concerning ARID1A our results revealed that ARID1A expression was significantly low in CIS cases (either isolated or concomitant), compared to its high expression in 100 % of normal epithelium and 70.8 % of flat epithelial lesions with atypia with a highly statistically significance difference between them (p -value=0.0002) suggesting the use of ARID1A as a diagnostic marker for CIS. Similarly, T. Aso et al., (2015) reported that loss of ARID1A tumor suppressor gene may play an important role in carcinogenesis and progression of gastric dysplastic lesions to overt carcinoma [26]. This observation goes in agreement with Q. Cao et al. (2019) who reported that ARID1A expression was significantly downregulated in carci-

noma tissues compared with normal tissues (p =0.002) suggesting that ARID1A may act as a tumor suppressor in the development of UC and its downregulation may play a role in progression of flat urothelial lesions with atypia to carcinoma [21].

In comparing the validity of EZH2 and ARID1A in diagnosis carcinoma *in situ* among the studied group, we found that both high EZH2 and low ARID1A expression can be used as a diagnostic marker to correctly identify cases of CIS (sensitivity 80 % and 75 % respectively). Moreover, high EZH2 is more specific and accurate than low ARID1A expression in differentiating CIS form normal and other flat epithelial lesions of the bladder (specificity 88.24 % and accuracy 85.19 %) that will be of great value to surgical pathologists as adjuncts to morphology in this setting especially in small biopsy specimens and urine cytology for accurate diagnosis.

Several therapeutic targets in *ARID1A* mutated cancers are in development, including EZH2 inhibitors. EZH2 facilitates epigenetic methylation to modulate gene expression. EZH2 inhibition in *ARID1A* mutated tumors acts in a synthetically lethal manner to suppress cell growth and promote apoptosis [27], revealing a new therapeutic target.

Conclusion

EZH2 and ARID1A expression could be used to differentiate CIS from benign and other flat epithelial lesions. However, EZH2 is more specific and accurate in diagnosis of CIS than ARID1A.

This study has been approved by the Faculty of Medicine, Zagazig University, Institutional Review Board (IRB) for human studies (reference number is ZU-IRB #:3986-18-9-2017) and the patients have signed an informed written consent.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Cheng L., Lopez-Beltran A., MacLennan G.T., Montironi R., Bostwick D.G. Neoplasms of the urinary bladder. *Urologic Surgical Pathology*. Elsevier, 2008. p. 258–351.
4. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L., Ulbright T.M., Reuter V.E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul; 70(1): 106–119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
5. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul; 70(1): 93–105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
6. Nguyen J.K., Przybycin C.G., McKenney J.K., Magi-Galluzzi C. Immunohistochemical staining patterns of Ki-67 and p53 in florid reactive urothelial atypia and urothelial carcinoma *in situ* demonstrate significant overlap. *Hum Pathol*. 2020; 98: 81–88. doi: 10.1016/j.hum-path.2020.02.008.
7. Poropatich K., Yang J.C., Goyal R., Parini V., Yang X.J. Nuclear size measurement for distinguishing urothelial carcinomas from reactive urothelium on tissue sections. *Diagn Pathol*. 2016 Jun; 11(1): 57. doi: 10.1186/s13000-016-0501-7.
8. Lowenthal B.M., Sahoo D., Amin M.B., Hansel D.E. Urothelial Proliferation of Unknown Malignant Potential Involving the Bladder: Histopathologic Features and Risk of Progression in De Novo Cases and Cases With Prior Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 144(7): 853–62. doi: 10.5858/arpa.2019-0005-OA.
9. Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T., Williamson S.R., Lopez-Beltran A., Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol*. 2011 Apr; 42(4): 455–81. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.007.
10. Takenaka A., Yamada Y., Miyake H., Hara I., Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma *in situ* of urinary bladder. *Int J Urol*. 2008 Apr; 15(4): 309–13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02012.x.
11. Warrick J.I., Raman J.D., Kaag M., Bruggeman T., Cates J., Clark P., DeGraff D.J. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) expression in bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016 Jun; 34(6): 258.e1-6. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.02.011.
12. Pavlidou E.N., Balis V. Diagnostic significance and prognostic role of the ARID1A gene in cancer outcomes. *World Acad Sci J*. 2020; 2: 49–64. doi: 10.3892/wasj.2020.37.
13. Liu X., Wu Q., Li L. Functional and therapeutic significance of EZH2 in urological cancers. *Oncotarget*. 2017 Jun 6; 8(23): 38044–38055. doi: 10.18632/oncotarget.16765.
14. Kelso T.W.R., Porter D.K., Amaral M.L., Shokhirev M.N., Benner C., Hargreaves D.C. Chromatin accessibility underlies synthetic lethality of SWI/SNF subunits in ARID1A-mutant cancers. *Elife*. 2017 Oct 2; 6: e30506. doi: 10.7554/eLife.30506.
15. Suryo Rahmanto Y., Jung J.G., Wu R.C., Kobayashi Y., Heaphy C.M., Meeker A.K., Wang T.L., Shih Ie.M. Inactivating ARID1A Tumor Sup-

pressor Enhances TERT Transcription and Maintains Telomere Length in Cancer Cells. *J Biol Chem*. 2016 Apr 29; 291(18): 9690–9. doi: 10.1074/jbc.M115.707612.

16. Luchini C., Veronese N., Solmi M., Cho H., Kim J.H., Chou A., Gill A.J., Faraj S.F., Chau A., Netto G.J., Nakayama K., Kyo S., Lee S.Y., Kim D.W., Yousef G.M., Scorilas A., Nelson G.S., Köbel M., Kallinger S.E., Schaeffer D.F., Yan H.B., Liu F., Yokoyama Y., Zhang X., Pang D., Lichner Z., Sergi G., Manzato E., Capelli P., Wood L.D., Scarpa A., Correll C.U. Prognostic role and implications of mutation status of tumor suppressor gene ARID1A in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015 Nov 17; 6(36): 39088–97. doi: 10.18632/oncotarget.5142.

17. Li J., Lu S., Lombardo K., Monahan R., Amin A. ARID1A alteration in aggressive urothelial carcinoma and variants of urothelial carcinoma. *Hum Pathol*. 2016 Sep; 55: 17–23. doi: 10.1016/j.humpath.2016.04.006.

18. Zhou X., Liu N., Zhang J., Ji H., Liu Y., Yang J., Chen Z. Increased expression of EZH2 indicates aggressive potential of urothelial carcinoma of the bladder in a Chinese population. *Sci Rep*. 2018 Dec; 8(1): 17792. doi: 10.1038/s41598-018-36164-y.

19. Kunju L.P., Lee C.T., Montie J., Shah R.B. Utility of cytokeratin 20 and Ki-67 as markers of urothelial dysplasia. *Pathol Int*. 2005 May; 55(5): 248–54. doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01821.x.

20. Lopez-Beltran A., Henriques V., Montironi R., Cimadamore A., Raspollini M.R., Cheng L. Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology*. 2019 Jan; 74(1): 77–96. doi: 10.1111/his.13752.

21. Cao Q., Wang C., Ding Y., Xu D., Qian S., Shen H., Qi J. ARID1A upregulation predicts better survival in patients with urothelial bladder

carcinoma. *J Int Med Res*. 2020 Apr; 48(4): 300060519895687. doi: 10.1177/0300060519895687.

22. McKenney J.K., Desai S., Cohen C., Amin M.B. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug; 25(8): 1074–8. doi: 10.1097/00000478-200108000-00013.

23. Ang P.P., Tan G.C., Karim N., Wong Y.P. Diagnostic Value of the EZH2 Immunomarker in Malignant Effusion Cytology. *Acta Cytol*. 2020; 64(3): 248–255. doi: 10.1159/000501406.

24. Raffone A., Travaglini A., Saccone G., Cieri M., Mascolo M., Mollo A., Insabato L., Zullo F. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer. *APMIS*. 2019 Sep; 127(9): 597–606. doi: 10.1111/apm.12977.

25. Raman J.D., Mongan N.P., Tickoo S.K., Boorjian S.A., Scherr D.S., Gudas L.J. Increased expression of the polycomb group gene, EZH2, in transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res*. 2005 Dec 15; 11(24 Pt 1): 8570–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1047.

26. Aso T., Uozaki H., Morita S., Kumagai A., Watanabe M. Loss of ARID1A, ARID1B, and ARID2 Expression During Progression of Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Dec; 35(12): 6819–27.

27. Alldredge J.K., Eskander R.N. EZH2 inhibition in ARID1A mutated clear cell and endometrioid ovarian and endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017 Oct 31; 4: 17. doi: 10.1186/s40661-017-0052-y.

Поступила/Received 27.12.2020
Принята в печать/Accepted 25.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Reham Sameh, MD, ассистент, кафедра патологии, факультет медицины человека, Загазигский университет (Загазиг, Египет). ORCID: 0000-0002-2936-5631. E-mail: Rehamsameh99@gmail.com.

Naglaa Mostafa, MD, профессор, кафедра патологии, факультет медицины человека, Загазигский университет (Загазиг, Египет). ORCID: 0000-0001-5359-0209.

Ahmed Embaby, MD, отделение клинической гематологии, отделение внутренней медицины, факультет медицины человека, Загазигский университет (Загазиг, Египет). ORCID: 0000-0002-9078-0463.

Samar Abdel Raouf, MD, доцент, кафедра патологии, факультет медицины человека, Загазигский университет (Загазиг, Египет). ORCID: 0000-0003-2244-4174.

Khaled Abdelwahab, MD, доцент, отделение урологии, факультет медицины человека, Загазигский университет (Загазиг, Египет). ORCID: 0000-0002-5381-8717.

ВКЛАД АВТОРОВ

Reham Sameh: разработка концепции и методологии, статистический анализ, сбор и обработка данных, написание черновика статьи.

Naglaa Mostafa: сбор и обработка данных, написание рукописи.

Ahmed Embaby: написание черновика рукописи.

Samar Abdel Raouf: сбор и обработка данных, написание рукописи.

Khaled Abdelwahab: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Reham Sameh, MD, Assistant, Lecturer, Pathology Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University (Zagazig, Egypt). E-mail: Rehamsameh99@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2936-5631.

Naglaa Mostafa, MD, Professor, Pathology Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University (Zagazig, Egypt). ORCID: 0000-0001-5359-0209.

Ahmed Embaby, MD, Lecturer, Clinical Hematology Unit, Internal Medicine Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University (Zagazig, Egypt). ORCID: 0000-0002-9078-0463.

Samar Abdel Raouf, MD, Assistant, Professor, Pathology Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University (Zagazig, Egypt). ORCID: 0000-0003-2244-4174.

Khaled Abdelwahab, MD, Assistant, Professor, Urology Department, Faculty of Human Medicine, Zagazig University (Zagazig, Egypt). ORCID: 0000-0002-5381-8717.

AUTHOR CONTRIBUTION

Reham Sameh: study conception and methodology, statistical analysis, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Naglaa Mostafa: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Ahmed Embaby: drafting of the manuscript.

Samar Abdel Raouf: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Khaled Abdelwahab: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Майдин М.А., Федорос Е.И., Балдуева И.А. Разработка и характеристика трехмерных клеточных моделей солидных опухолей для индивидуализации лечения онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 58–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-58-74

For citation: Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Maydin M.A., Fedoros E.I., Baldueva I.A. Development and characterisation of 3D solid tumour cell models for individualized cancer treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 58–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-58-74

РАЗРАБОТКА И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕХМЕРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.А. Ефремова, М.А. Майдин, Е.И. Федорос,
И.А. Балдуева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: anna_danilova@bk.ru

Аннотация

Введение. Для решения задач персонализированной медицины в онкологии важным становится этап предклинических исследований, основанный на использовании трехмерных клеточных моделей опухолей *in vitro*, в том числе сфероидов/тумороидов, которые представляют собой интересный инструмент для генетических, эпигенетических, биомедицинских и фармакологических исследований с целью определения наиболее эффективного индивидуального терапевтического подхода, так как позволяют моделировать динамическую эволюцию опухолевого заболевания от ранних стадий до метастатического распространения через взаимодействие с микроокружением. **Цель исследования** – провести сравнительные исследования особенностей формирования и пространственной организации сфероидов, полученных из клеток солидных злокачественных новообразований различного гистогенеза: меланом (МК), сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС), эпителиальных опухолей (ЭОп). **Материал и методы.** Основой для создания 3D-клеточных моделей служили культуры клеток солидных опухолей пациентов, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в 2015–21 гг. Фрагменты опухолевой ткани были получены интраоперационно: 15 образцов МК, 20 – СМТ/ОС и 9 – ЭОп. Все опухолевые клетки культивировали не менее 10 пассажей. Для изучения сфероидов были использованы методы фазовой контрастной, конфокальной микроскопии, гистологическая техника. С помощью методов ИФА и мультиплексного анализа были изучены супернатанты монослойных клеточных культур и сфероидов на предмет присутствия широкого спектра биологически активных веществ, обеспечивающих процессы иммуносупрессии, инвазии и метастазирования. **Результаты.** Использование низкоадгезивных поверхностей оказалось предпочтительным для получения сфероидов заданной посевной концентрации и интересующего размера. Среднее время культивирования сфероидов составило 4,7 сут, оптимальная посевная концентрация – 10 000 клеток на лунку, при этом диаметр сфероида варьировал от 300 до 1 000 мкм в зависимости от типа злокачественных клеток: самые крупные сфероиды формировали культуры МК. В целом эффективность образования сфероидов составила 88,6 % (39 из 44). Введение в 3D-конструкцию фибробластов приводило к усилению инвазивного потенциала опухолевых клеток, который был ассоциирован с продукцией IL8 ($\rho=0,636$, $p=0,035$), HGF ($\rho=0,850$, $p=0,004$), SCF ($\rho=0,857$, $p=0,014$), FST ($\rho=0,685$, $p=0,029$), Prolactin ($\rho=0,810$, $p=0,015$), PECAM1 ($\rho=0,788$, $p=0,004$). **Заключение.** Технология низкоадгезивных поверхностей позволяет успешно создавать трехмерные модели опухолевого узла из клеток злокачественных новообразований различного гистогенеза. Заселение трехмерной конструкции фибробластами усиливает биологически агрессивные свойства опухолевых клеток и демонстрирует сложные реципрокные взаимодействия между клеточными элементами стромы опухоли и малигнизированными клетками, что приближает модель к реальной клинической ситуации.

Ключевые слова: солидные опухоли, сфероиды, тумороиды, инвазивный потенциал, персонализированная медицина.

DEVELOPMENT AND CHARACTERISATION OF 3D SOLID TUMOUR CELL MODELS FOR INDIVIDUALIZED CANCER TREATMENT

A.B. Danilova, T.L. Nekhaeva, N.A. Efremova, M.A. Maydin, E.I. Fedoros, I.A. Baldueva

NMRC of Oncology named after N.N. Petrov Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Street, Pesochnyi, 197758, Saint-Petersburg, Russia.
E-mail: anna_danilova@bk.ru

Abstract

Background. To solve the problems of personalized medicine in oncology, preclinical studies based on the use of three-dimensional cellular models of tumors in vitro, including spheroids / tumoroids, are of great importance. They are an interesting tool for genetic, epigenetic, biomedical and pharmacological studies aiming to determine the most effective individual therapeutic approaches, since they allow modeling the dynamic evolution of a tumor disease from early stages to metastatic spread through interaction with the microenvironment. **The purpose of the study** was to compare characteristic features of formation and spatial organization of spheroids, obtained from solid malignant tumors cells with various histogenesis: melanomas, soft tissue sarcomas and osteosarcomas, epithelial tumors. **Material and Methods.** Solid tumor cell lines of patients who were treated from 2015 to 2021 were the basis for the creation of 3D-cell models. Fragments of tumor tissue were obtained intraoperatively: 15 samples of melanoma, 20 samples of soft tissue sarcomas and osteosarcomas, and 9 samples of epithelial tumors. All tumor cells were cultured for at least 10 passages. Methods of phase contrast, confocal microscopy, and histological techniques were used to study spheroids. Using ELISA methods and multiplex analysis, the supernatants of monolayer cell cultures and spheroids were studied for the presence of a wide range of biologically active substances that provide the processes of immunosuppression, invasion and metastasis. **Results.** The use of low adhesion surfaces was proven to be preferable to obtain spheroids of a given seed concentration and size of interest. The average cultivation time of spheroids was 4.7 days, and the optimal seeding concentration was 10,000 cells per well, while the spheroid diameter varied from 300 to 1000 μm depending on the type of malignant cells: the largest spheroids formed melanoma cultures. In general, the efficiency of spheroid formation was 88.6 % (39 out of 44). The introduction of fibroblasts into the 3D construct led to increasing in the invasive potential of tumor cells, which was associated with the production of IL8 ($\rho=0.636$, $p=0.035$), HGF ($\rho=0.850$, $p=0.004$), SCF ($\rho=0.857$, $p=0.014$), FST ($\rho=0.685$, $p=0.029$), Prolactin ($\rho=0.810$, $p=0.015$), PECAM1 ($\rho=0.788$, $p=0.004$). **Conclusion.** The technology of low-adhesive surfaces makes it possible to successfully create three-dimensional models of a tumor node from malignant tumors cells of various histogenesis. The colonization of a three-dimensional structure with fibroblasts enhances the biologically aggressive properties of tumor cells and demonstrates complex reciprocal interactions between the cellular elements of the tumor stroma and malignant cells, which brings the model closer to a real clinical situation.

Key words: solid tumors, spheroids, tumoroids, invasive potential, personalized medicine.

Методы лечения онкологических заболеваний стремительно развиваются в направлении персонализированной медицины, которая базируется на анализе индивидуальной молекулярной и генетической изменчивости злокачественных новообразований. Новые клеточные модели опухолей *in vitro*, основанные на культивировании малигнизированных клеток в трехмерном формате, могут быть полезным инструментом для генетических, эпигенетических, биомедицинских и фармакологических исследований с целью определения наиболее эффективного индивидуального терапевтического подхода, так как позволяют моделировать динамическую эволюцию опухолевого заболевания от ранних стадий до метастатического распространения через взаимодействие с микроокружением [1].

Основное преимущество опухолевых 3D-культур состоит в том, что они могут быть созданы как индивидуальные модели солидных опухолей пациентов, которые лишены недостатков традиционных 2D-монослойных культур, потому что имитируют нативную гистологическую архитектуру, процессы клеточной гетерогенности и взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом. Считается, что трехмерные культуры более точно отражают фенотипическое поведение исходных опухолей, чем обычные 2D-культуры злокачественных клеток, что позволяет преодолеть разрыв между доклиническими и клиническими исследованиями, предоставив соответствующую модель злокачественных опухолей человека *in vitro*, которую можно использовать для тестирования лекарств и изучения механизмов опухолевой диссеминации [2].

Идеальная трехмерная модель для изучения биологии злокачественных новообразований должна воспроизводить структуру опухолевой ткани и ее патофизиологическое микроокружение, в котором опухолевые клетки демонстрируют свойства, присущие исходной ткани *in vivo*, такие как пролиферация, дифференцировка, подвижность, синтетическая активность [3]. Солидные опухоли развиваются в результате взаимодействия между множеством клеточных и не клеточных компонентов, при этом реализуются механизмы, подобные тем, что обнаружены на ранних стадиях эмбриогенеза [4]. В тканях солидных опухолей присутствуют пролиферативные и метаболические градиенты, что приводит к неоднородному ответу на лечение [2, 5]. Опухолевые клетки *in vivo* окружены другими клетками различных типов (клетками иммунной системы, опухолевой стромы, эндотелиальными клетками) и внеклеточными компонентами, такими как внеклеточный матрикс, внеклеточные везикулы, факторы роста, цитокины и др., которые составляют микроокружение опухоли [4, 6]. Существует несколько методов «сборки» клеточных 3D-моделей *in vitro* с учетом особенностей организации злокачественных новообразований для имитации субоптимальных условий роста *in vivo* и для углубленного изучения многогранных особенностей динамического микроокружения опухоли. Одной из таких моделей являются многоклеточные сфероиды или тумороиды, которые представляют собой самособирающиеся модели, возникающие за счет клеточной агрегации и взаимодействия клеток между собой [7]. Трехмерное моделирование в виде сфероидов широко используется при солидных опухолях эпителиального происхождения, таких как рак молочной железы (РМЖ), легких, предстательной железы, толстой кишки [2]. Менее разработаны эти модели для меланомы кожи и сарком мягких тканей [8].

Интерес к трехмерному моделированию для изучения свойств злокачественных новообразований возник достаточно давно, однако все еще необходима более подробная и обширная характеристика и валидация сфероидов как 3D-моделей для изучения различных онкологических заболеваний, чтобы понять, насколько они близки по биологическим свойствам к малигнизированным тканям *in vivo*, в том числе по структуре, кинетике роста, экспрессии генов, архитектуре сигнальных каскадов и ответу на лекарственную терапию [9, 10]. Кроме того, использование 3D-моделей для определения индивидуальной тактики лечения пациентов позволяет учитывать все важные характеристики опухоли. Такой подход будет способствовать изучению индивидуальных биологических особенностей опухолей и пониманию биологии рака в целом.

Цель исследования – провести сравнительные исследования особенностей формирования и пространственной организации сфероидов, по-

лученных из клеток солидных злокачественных новообразований различного гистогенеза: меланом (МК), сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС), эпителиальных опухолей (ЭОп).

Материал и методы

Основой для создания 3D-клеточных моделей служили культуры клеток солидных опухолей пациентов, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в 2015–21 гг. Фрагменты опухолевой ткани были получены интраоперационно: 15 образцов меланомы кожи (МК); 20 – сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС): 7 – остеогенной саркомы, 1 – хондробластической остеосаркомы, 4 – синовиальной саркомы, 3 – миксофибросаркомы, 1 – плеоморфной липосаркомы, 1 – эмбриональной рабдомиосаркомы, 1 – лейомиосаркомы, 1 – альвеолярной саркомы, 1 – шванномы; 9 – эпителиальных опухолей (ЭОп): 3 – колоректального рака, 2 – рака почки, 2 – рака молочной железы, 1 – немелкоклеточного рака легкого, 1 – рака мочевого пузыря (табл. 1). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, от всех пациентов было получено информированное согласие, а образцы тканей хранили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и использовали в соответствии с Законом о тканях человека от 2004 г.

Монослойные клеточные культуры

После механической дезагрегации тканевых образцов в Медимашине (Dako) клеточную суспензию пропускали последовательно через систему фильтров Filcon 70 и 50 мкм (BD Bioscience, США), после чего помещали в полную питательную среду DMEM/F12, содержащую 20 % сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота (СЭКРС), глутамин (365 мг/л), инсулин (5 мкг/мл), трансферрин (5 мкг/мл), селен (5 нг/мл) (Invitrogen, США), пенициллин (100 ед/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) (Sigma, США), и непрерывно культивировали при 5 % CO₂, 100 % влажности в пластиковых флаконах (BD Bioscience, США) по методу Freshney [11] с собственными модификациями [12]. После достижения монослоя клетки пересеивали, используя раствор, состоящий из равных долей 0,25 % трипсина и 0,02 % версена (Биолот, РФ). Культуры опухолевых клеток были получены во всех случаях, клетки культивировали непрерывно не менее 10 пассажей.

Опухолевые сфероиды

Для получения сфероидов использовали две технологии: 1) метод культивирования на низкоадгезивных поверхностях (Liquid overlay technique) с использованием 96-луночных планшет Ultra-Low Attachment Surface (Corning, США). Клетки помещали в лунки планшета в посевной concentra-

Таблица 1/Table 1

Гистологическая верификация и локализация образцов меланомы кожи, сарком мягких тканей, остеогенных сарком, эпителиальных опухолей, из которых были получены клеточные линии
Histological verification and localization of skin melanoma, soft tissue sarcoma, osteogenic sarcoma and epithelial tumors from which cell lines were derived

Опухоль/Tumor		Первич- ная/ Primary	Рецидив/ Recur- rence	Метастазы/Metastasis		Всего/ Total
Меланома/Melanoma						
Пигментная/ Melanotic	Веретенноклеточная/Spindle cell	1	0	1	Мягкие ткани (1)/Soft tissue (1)	2
	Эпителиоидноклеточная/ Epithelioid cell	0	0	3	Лимфоузлы (3)/Lymph nodes (3)	3
Беспигмент- ная/ Amelanotic	Веретенноклеточная/Spindle cell	0	1	0	0	1
	Эпителиоидноклеточная/ Epithelioid cell	1	1	7	Мягкие ткани (3)/Soft tissue (3) Лимфоузлы (2)/Lymph nodes (2) Щитовидная железа (1)/Thyroid (1) Молочная железа (1)/Breast (1)	9
Саркомы/STS subtype						
Остеосаркома/Osteosarcoma		0	0	7	Легкие/lung (4)	7
Хондробластическая остеосаркома/ Chondroblastic osteosarcoma		0	0	1	Легкие/lung (1)	1
Плеоморфная липосаркома/ Pleomorphic liposarcoma		0	0	1	Легкие/lung (1)	1
Синовиальная саркома/Sytnovial sarcoma		0	2	2	Легкие/lung (2)	4
Миксофибросаркома/Myxofibrosarcoma		1	1	1	Мягкие ткани (1)	3
Лейомиосаркома/Leiomyosarcoma		0	0	1	Легкие/lung (1)	1
Рабдомиосаркома/Rabdomyosarcoma		0	0	1	Легкие/lung (1)	1
Альвеолярная саркома/Alveolar sarcoma		0	0	1	Легкие/lung (1)	1
Шваннома/Schwannoma		0	0	1	Легкие/lung (1)	1
Эпителиальные опухоли/Epithelial tumors						
Светлоклеточный почечноклеточный рак/ Renal cancer		1	0	1	Легкие/lung (1)	2
Колоректальный рак (аденокарцинома)/ Colon cancer		0	0	3	Легкие (2)/Lung (2) Забрюшинное пространство (1)/ Retroperitoneum (1)	3
Трижды негативный рак молочной железы/ Breast cancer		1	0	1	Толстая кишка/(1) Colon (1)	2
Немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома)/ Non-small cell lung cancer		0	0	1	Плевральная полость (1)/ Pleural cavity (1)	1
Инвазивный рак мочевого пузыря/Bladder cancer		0	1	0	0	1
Всего/Total		5	6	33		44

ции 1×10^5 в 200 мкл полной питательной среды; 2) метод выращивания в капле (Hanging drop method), при этом клеточную суспензию объемом 30 мкл помещали на поверхность чашки Петри. Сфероиды культивировали 3–10 сут в зависимости от клеточной линии в CO_2 -инкубаторе «Heracel» (Thermo Electron LTD GmbH, ФРГ) при 37°C , во влажной атмосфере с 5 % уровнем CO_2 . В процессе культивирования на 3-и сут проводили смену среды в каплях и в лунках планшета. По окончании культивирования изъятые сфероиды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего проводили последующие манипуляции.

Приготавливали сфероиды двух типов. Для формирования гомосфероидов использовали один тип культуры опухолевых клеток в различных по-

севных концентрациях – 1000, 3000, 5000 клеток/сфероид. Для формирования гетеросфероидов вводили дополнительно клетки культуры фибробластов легкого эмбриона человека FLECH в разных соотношениях: 80 % (опухолевые клетки)/20 % (фибробласты), 70/30 %, 50/50 % в посевной концентрации – 10000 клеток/сфероид.

Наблюдение за формированием и ростом сфероидов вели с помощью инвертированного микроскопа Zeiss Primo Vert (Zeiss, ФРГ). Для визуализации процесса интеграции фибробластов в опухолевые сфероиды последние были окрашены с помощью реагентов Vybrant® CFDA SE Cell Tracer Kit (Invitrogen, США). В этом случае наблюдение вели с использованием флуоресцентного микроскопа ZOE (Bio-Rad, США).

Конфокальная микроскопия

Для изучения структуры сфероидов были использованы методы конфокальной микроскопии. Сфероиды фиксировали с помощью 10 % забуференного формальдегида и оставляли в холодильнике при температуре 4 °C на 24 ч. Затем производили окрашивание флуоресцентными красителями Phalloidin–Alexa488/PI в концентрации 2 мкМ и 4 мкМ соответственно [13]. После инкубации с красителями сфероиды отмывали в фосфатно-солевом буфере, заключали в глицерин и получали изображения с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 710 (Zeiss, ФРГ), при этом осуществляли просмотр по двум каналам + Z-stack на объективе х40 (Plan-Apochromat 40×/1.4). Время экспозиции составляло 100–200 мсек, используемые фильтры Phalloidin-Alexa 488 – 488 нм, для PI – 546 нм. Полученные изображения анализировали с помощью ZEN Microscope Software 2.1 на Windows7-64-bit (Zeiss, ФРГ).

Гистологическая техника

Сфероиды фиксировали с помощью 10 % забуференного раствора формальдегида при температуре 4 °C в течение 24–36 ч. Далее помещали в 4 % агар-агар (Difco, США), обезживали абсолютным изопропиловым спиртом и заливали в парафин (Гистомикс, Бивитрум, РФ). Из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной не более 4 мм с помощью микротомы SM2000R (Leica, ФРГ). Для детекции объектов каждый десятый срез был окрашен гематоксилином Майера и эозином.

Инвазия опухолевых клеток

Гомо- и гетеросфероиды были исследованы в режиме реального времени для изучения инвазивных свойств опухолевых клеток в трехмерном пространстве с использованием автоматической аналитической системы Cell-IQ® (CM Technologies Oy, Финляндия). В качестве трехмерной матрицы был использован Матригель (Corning, США). Готовый раствор матригеля в соотношении 1:4 к полной питательной среде переносили в лунки 96-луночного планшета, куда затем помещали сфероиды. Осуществляли контроль за распространением сфероида в матригле в течение 48 ч с помощью программного обеспечения Cell-IQ® Image™ (CM Technologies Oy, Финляндия). Оценивали изменение занимаемой сфероидом площади и его диаметра с помощью программного обеспечения Cell-IQ® Analyser™ (CM Technologies Oy, Финляндия), которое автоматизирует процесс количественного измерения нескольких параметров клеток на основе фазового контраста.

Мультиплексный анализ

Для исследований использовали измерительную систему мультиплексного анализа Bio-Plex® 200 (Bio-Rad, США) с программным обеспечением

Bio-Plex Manager™ v. 6.1 (Bio-Rad, США) и вспомогательные приборы: промывающее устройство Bio-Plex Pro™ II Wash Station (Bio-Rad, США); инкубатор-шейкер Cobas EIA Incubator (Roche, Швейцария). В работе были использованы наборы реагентов Bio-Plex Pro™ Human Cancer Biomarker Panel 2, 18-plex и Bio-Plex Pro™ Human Chemokine Panel, 40-plex (Bio-Rad, США), позволяющие определять в биологических жидкостях следующие аналиты: растворимый рецептор эпидермального ростового фактора (sEGFR), фактор роста фибробластов (FGF-basic), Follistatin, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), фактор роста гепатоцитов (HGF), Leptin, Osteopontin, тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AB/BB), молекулы клеточной адгезии PECAM-1, Prolactin, фактор роста стволовых клеток (SCF), растворимый тирокиназный рецептор sTIE-2, растворимые рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста 1 и 2 (sVEGFR-1, -2), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF, фактор некроза опухолей TNF-α, основные цитокины и хемокины: 6Ckine/CCL21, BCA-1/CXCL13, CTACK/CCL27, ENA-78/CXCL5, Eotaxin/CCL11, Eotaxin-2/CCL24, Eotaxin-3/CCL26, Fractalkine/CX3CL1, GCP-2/CXCL6, Gro-α/CXCL1, Gro-β/CXCL2, I-309/CCL1, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-10, IL-16, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, MDC/CCL22, MIF, MIG/CXCL9, MIP-1α/CCL3, MIP-1δ/CCL15, MIP-3α/CCL20, MIP-3β/CCL19, MPIF-1/CCL23, SCYB16/CXCL16, SDF-1α+β/CXCL12, TARC/CCL17, TECK/CCL25. Производили измерение концентрации исследуемых веществ в надосадочной жидкости культур клеток.

Статистическая обработка

Проводили статистическую обработку данных с использованием W-критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Хранение, обработку, статистический анализ данных и визуализацию результатов осуществляли с использованием Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и с помощью R v. 4.0.1. [14].

Результаты

После дезагрегации опухолевых фрагментов были получены 15 культур МК, 20 культур СМТ/ОС, 9 культур клеток ЭОп, как описано в разделе «Материал и методы». Большая часть (75 %) образцов имела метастатическое происхождение (33/44), 11,4 % были получены из первичной (5/44), 13,6 % – из рецидивной опухоли (6/44). Морфологически все выделенные опухолевые клетки, культивируемые в виде монослоя, отличались высокой гетерогенностью, в том числе в пределах одного гистологического типа (рис. 1–3).

Для поиска оптимальных условий формирования сфероидов в результате апробации двух технологий: метода «висячей капли» и метода низкоадгезивных поверхностей – было продемонстрировано, что оба метода позволяют получать сфероиды заданной посевной концентрации и интересующего размера (табл. 2). Однако использование низкоадгезивных поверхностей оказалось предпочтительным, так как технология была проще в исполнении и обладала хорошей воспроизводимостью.

За время культивирования наблюдались в основном три стадии формирования тумороидов: 24–48 ч на дне капли или лунки опухолевые клетки образовывали дискообразные структуры, которые на 3-и сут объединялись в нестабильные клеточные

агрегаты с неровными краями, разрушающиеся при любом физическом воздействии. На 3–5-е сут агрегаты набирали клеточную массу и формировали более или менее плотный округлый сфероид, часто имеющий ровную, хорошо очерченную краевую поверхность. Время культивирования сфероидов методом «висячей капли» составило в среднем 6,2 (4–9) сут, тогда как время культивирования методом низкоадгезивных поверхностей – 4,7 (3–7) сут. Большинство культур сфероидов после 10-х сут подвергалось распаду. Пределы стартовой посевной концентрации для всех исследованных культур варьировали от 3 000 до 5 000 клеток на каплю и от 3 000 до 40 000 клеток на лунку планшета. В 39 (88,6 %) случаях удалось получить сфероиды, с которыми можно было про-

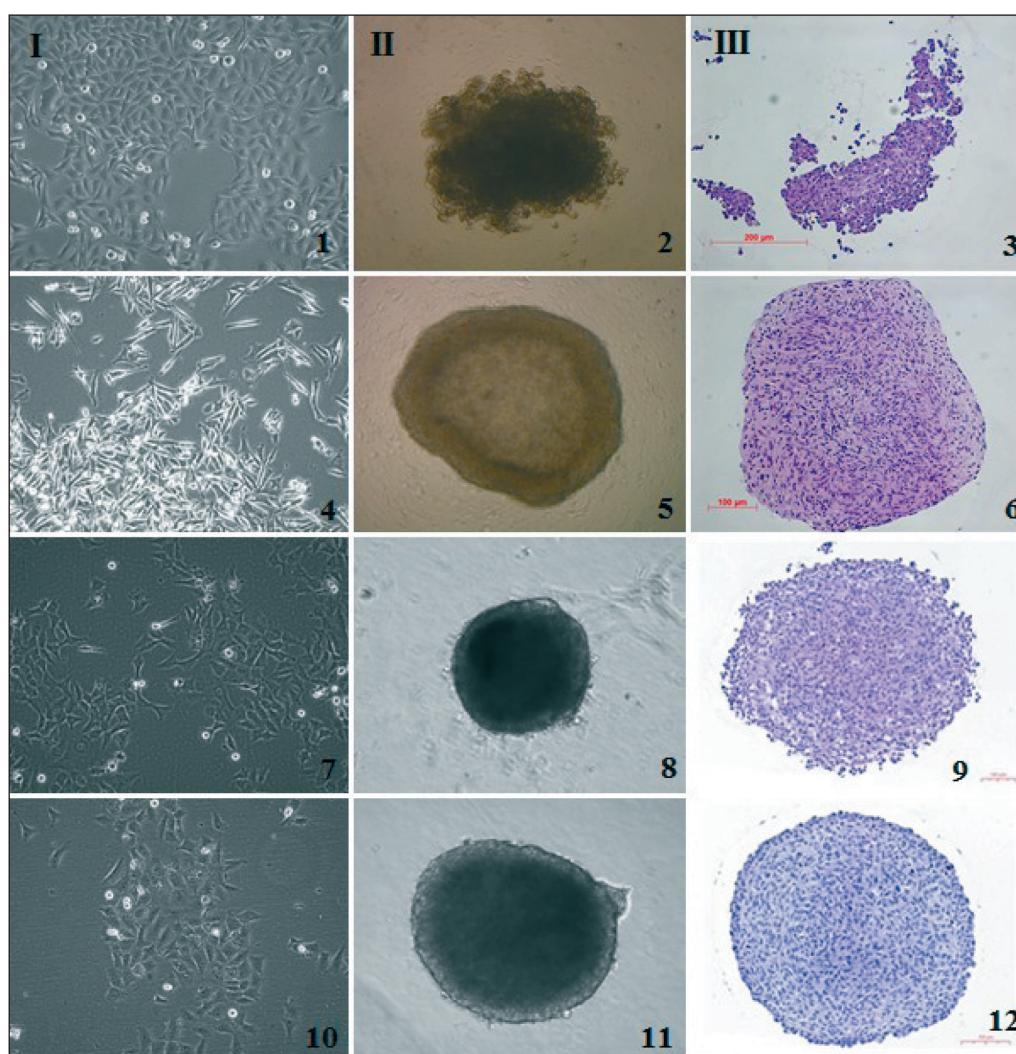


Рис. 1. Создание тумороидов из культивируемых клеток меланомы кожи:

I – монослойные культуры; II – трехмерные культуры; III – гистологические препараты тумороидов, окраска гемалауном Майера и эозином. I, II – прижизненные изображения, инвертированный микроскоп, фазовый контраст; III – световой микроскоп.

1, 2, 3 – культура #311, 36 пассаж; 4, 5, 6 – культура #860, 35 пассаж; 7, 8, 9 – культура #912, 25 пассаж; 10, 11, 12 – культура #929, 51 пассаж

Fig. 1. Tumoroids creation from cultured skin melanoma cells. I – monolayer cultures, II – three-dimensional cultures, III – histological specimens of tumoroids stained with Meyer's hematoxylin and eosin. I, II – in vivo images, inverted microscope, phase contrast; III – light microscope. 1, 2, 3 – culture #311, 36 passage; 4, 5, 6 – culture #860, 35 passage; 7, 8, 9 – culture #912, 25 passage; 10, 11, 12 – culture #929, 51 passage

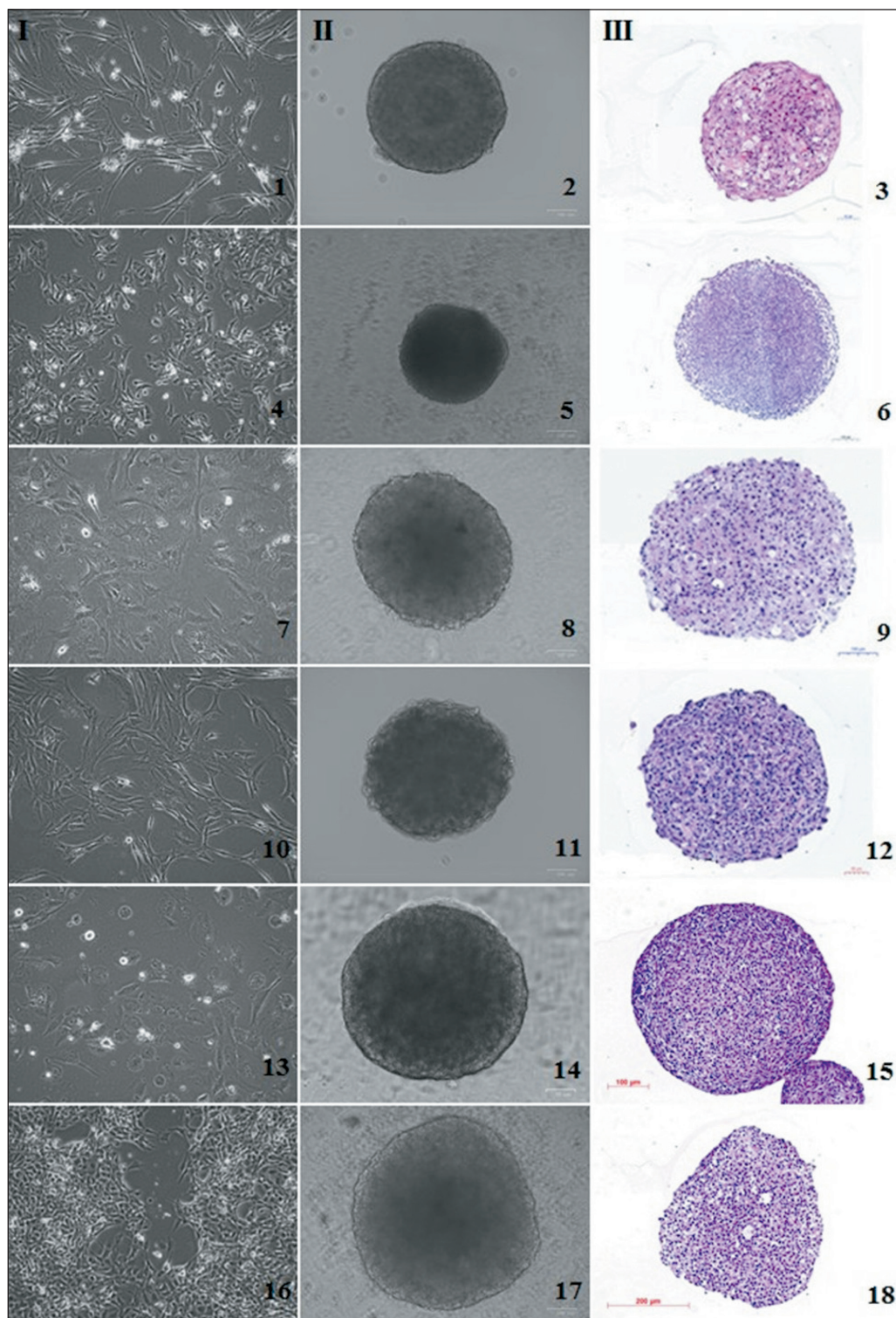


Рис. 2. Создание опухолюидов из культивируемых клеток сарком мягких тканей и остеогенных сарком: I – монослойные культуры; II – трехмерные культуры; III – гистологические препараты опухолюидов, окраска гемалауном Майера и эозином. I, II – прижизненные изображения, инвертированный микроскоп, фазовый контраст; III – световой микроскоп. 1, 2, 3 – культура лейомиосаркомы #699, 16 пассаж; 4, 5, 6 – культура синовиальной саркомы #716, 25 пассаж; 7, 8, 9 – культура миксофибросаркомы #728, 19 пассаж; 10, 11, 12 – культура рабдомиосаркомы #862, 20 пассаж; 13, 14, 15 – культура остеосаркомы #921, 20 пассаж; 16, 17, 18 – культура альвеолярной саркомы #927, 20 пассаж

Fig. 2. Tumoroids creation from cultured soft tissue and bone sarcoma cells. I – monolayer cultures, II – three-dimensional cultures, III – histological specimens of tumoroids stained with Meyer's hematoxylin and eosin. I, II – in vivo images, inverted microscope, phase contrast; III – light microscope. 1, 2, 3 – leiomyosarcoma cell culture #699, 16 passage; 4, 5, 6 – synovial sarcoma cell culture #716, 25 passage; 7, 8, 9 – myxofibrosarcoma cell culture #728, 19 passage; 10, 11, 12 – rhabdomyosarcoma cell culture #862, 20 passage; 13, 14, 15 – osteosarcoma cell culture #921, 20 passage; 16, 17, 18 – alveolar sarcoma cell culture #927, 20 passage

водить дальнейшие манипуляции. Оптимальной для использования низкоадгезивных поверхностей явилась концентрация 10 000 клеток на лунку.

Мы не обнаружили прямой зависимости эффективности формирования опухолюидов от гистогенетического происхождения опухолевых клеток и стадии онкологического процесса, на которой был взят материал для приготовления клеточной культуры (первичная опухоль, рецидив, метастаз). Процесс имел индивидуальный характер и зави-

сел от внутренних свойств конкретной культуры малигнизированных клеток. Среди образцов культивируемых клеток МК только в 1 (6,7 %) культуре не наблюдали агрегацию клеток, 5 (33,3 %) культур демонстрировали образование неплотных слабостабильных сфероидов, в некоторых случаях клеточный агрегат имел скорее дискообразную, а не сферическую форму (рис. 1.2, 1.3). Остальные образцы МК (60 %) формировали плотные стабильные сфероиды, часто имеющие хорошо выражен-

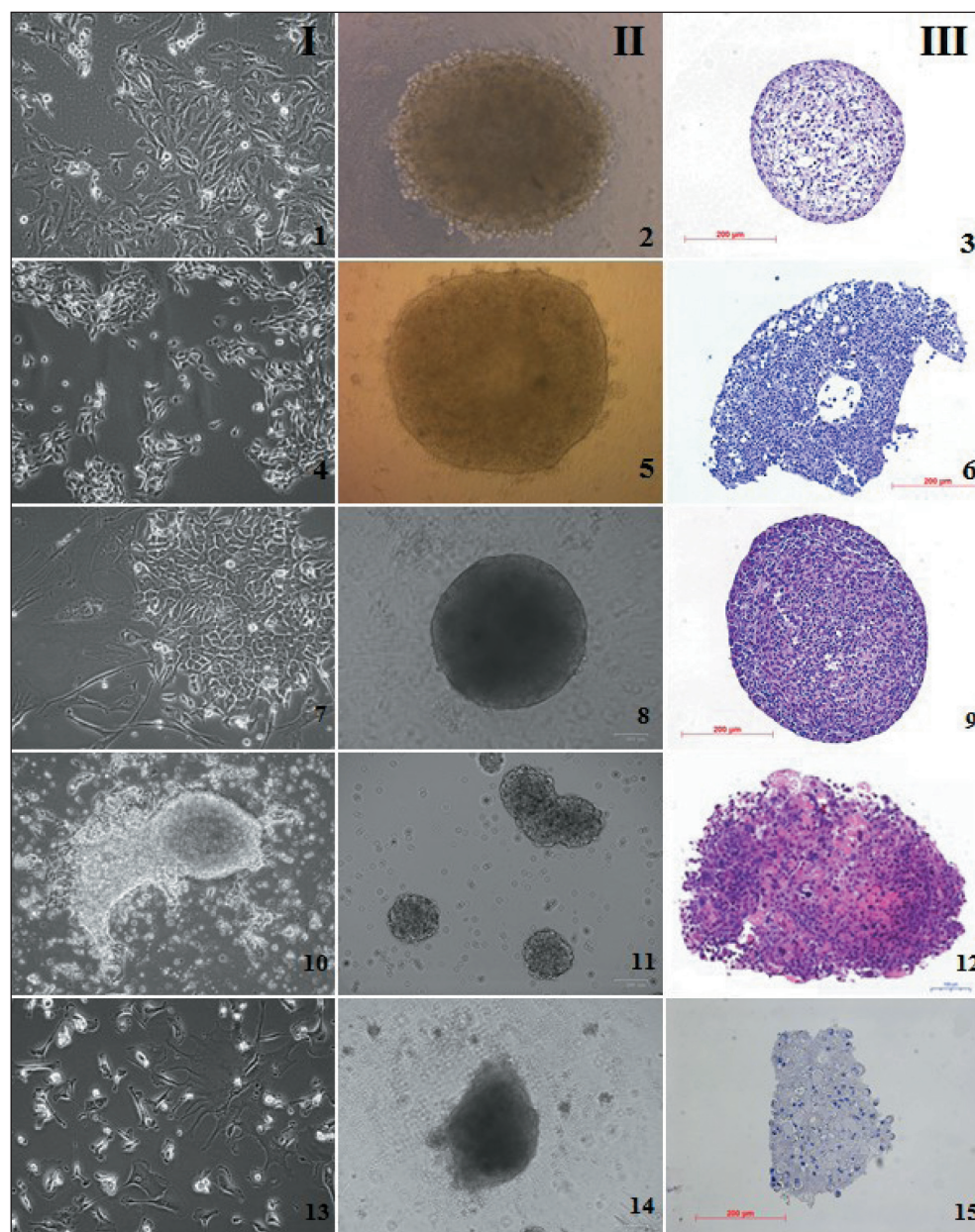


Рис. 3. Создание опухолюидов из культивируемых клеток опухолей эпителиального происхождения: I – монослойные культуры; II – трехмерные культуры; III – гистологические препараты опухолюидов, окраска гемалауном Майера и эозином. I, II – прижизненные изображения, инвертированный микроскоп, фазовый контраст; III – световой микроскоп. 1, 2, 3 – культура рака почки #291, 40 пассаж; 4, 5, 6 – культура рака мочевого пузыря #875, 32 пассаж; 7, 8, 9 – культура колоректального рака #485, 12 пассаж; 10, 11, 12 – культура рака молочной железы #973, 25 пассаж; 13, 14, 15 – культура рака легкого #1014, 10 пассаж
Fig. 3. Tumoroids creation from cultured epithelial tumor cells. I – monolayer cultures, II – three-dimensional cultures, III – histological specimens of tumoroids stained with Meyer's hematoxylin and eosin. I, II – in vivo images, inverted microscope, phase contrast; III – light microscope. 1, 2, 3 – renal cancer cell culture #291, 40 passage; 4, 5, 6 – bladder cancer cell culture #875, 32 passage; 7, 8, 9 – colorectal cancer cell culture #485, 12 passage; 10, 11, 12 – breast cancer cell culture #973, 25 passage; 13, 14, 15 – lung cancer cell culture #1014, 10 passage

Таблица 2/Table 2

Сравнительная характеристика сфероидов, полученных из клеток солидных опухолей с помощью различных технологий

Comparative characteristics of solid tumour cells spheroids derived using different techniques

№	Технология получения/Production technology											
	Метод «висячей капли»/Hanging drop method						Культирование на низкоадгезивных поверхностях/ Liquid overlay Technique					
	Агрегация/ Aggregation	T (сут)/ T (day)	Кол-во сфероидов в капле (шт.)/ Number of spheroids per drop	Морфология/ Morphology	Cs	D _{max} (мкм)	Агрегация/ Aggregation	T (сут)/ T (day)	Кол-во сфероидов в капле (шт.)/ Number of spheroids per drop	Морфология/ Morphology	Cs	D _{max} (мкм)
Меланома/Melanoma												
226	+	5	1	●	3000	600	+	3	1–3	●	20000	1000
311	+	9	1	○	5000	300	+	5–7	1	○	5000	400
369	+	7	1	○	5000	300	+	6–7	1	○	10000	550
388	+	4	1	○	5000	300	+	4–5	1	○	10000	500
519	+	6	1	●	5000	500	+	5	1	●	20000	700
520	+	4	1	○	5000	450	+	4–5	1	○	10000	600
643	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
685	+	5	1	●	5000	500	+	4–5	1	●	20000	600
792	+	5	1	●	5000	500	+	4	1	●	30000	650
826	+	5	1	●	5000	600	+	4–5	1	●	20000	700
860	+	5	1	●	5000	500	+	4–5	1	●	20000	600
876	+	7	1	○	5000	350	+	5	1	○	10000	500
912	+	5	1	●	5000	500	+	5	1	●	50000	700
916	+	5	1	●	5000	500	+	5	1	●	50000	700
929	+	4–5	1	●	3000	700	+	4	1–6	●	50000	1000
Саркомы/Soft tissue and bone sarcomas												
699	+	7	1	●	5000	300	+	5–7	1	●	40000	400
702	±	7	3–4	○	5000	100	±	4–5	4–6	○	20000	100
716	+	7	1	●	5000	500	+	4–5	1	●	20000	600
728	+	7	1	●	5000	600	+	5	1	●	40000	700
793	+	7–8	1	●	5000	400	+	4–5	1	●	40000	600
862	+	8	1	●	5000	300	+	5–7	1	●	20000	400
921	+	7–8	1	●	5000	500	+	4–5	1	●	20000	600
924	+	7	1	●	5000	600	+	4–5	1	●	20000	600
926	+	7	1	●	5000	500	+	4–5	1	●	20000	600
927	+	4	1	●	5000	600	+	3	1	●	10000	700
938	+	6	1	●	5000	300	+	4	1	●	10000	400
981	+		1	●	5000	550	+	3	1	●	10000	650
976	+	5	1	●	5000	300	+	3–4	1	●	10000	400
982	+	6	1	●	10000	600	+	4–5	1	●	20000	600
996	+	5	1	●	5000	500	+	4	1	●	10000	600
997	+	5	1	●	5000	500	+	4	1	●	10000	550
1030	+	7	1	●	5000	500	+	4–5	1	●	20000	600
1052	+	5	1	●	3000	300	+	3	1	●	10000	500
1056	+	6	1	●	5000	200	+	3–4	1	●	10000	300
1068	+	5	1	●	5000	300	+	3	1	●	10000	400
Опухоли эпителиальной природы/Epithelial tumors												
291	+	7–8	1	○	5000	500	+	3	1	○	10000	700
584	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5000	–
485	+	5	1	●	5000	500	+	3	1–3	●	20000	700
995	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3000	–
1018	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3000	–
512	+	5	1	●	5000	500	+	5	1	●	20000	900
973	+	7	1	○	5000	500	+	5	1–3	○	20000	800
1014	+	9	1	○	5000	400	+	5–7	1–3	○	10000	400
875	+	4	1	●	5000	300	+	2	1	●	10000	400

Примечание: ● – плотный стабильный сфероид; ○ – неплотный слабостабильный сфероид; ○ – отдельные нестабильные агрегаты; T – время формирования сфероида; Cs – посевная концентрация (количество клеток на каплю/лунку планшета); D_{max} – максимальный диаметр сфероида.

Note: ● – dense stable spheroid; ○ – loose unstable spheroid; ○ – single unstable aggregates; T – spheroid formation time; Cs – starting concentration (number of cells per drop/well on the plate); D_{max} – maximum spheroid diameter.

ную краевую зону (табл. 2, рис. 1.5, 1.6, 1.11, 1.12). Клетки СМТ/ОС в основном были отзывчивы на индуцированную агрегацию и быстро формировали плотные стабильные сфероиды (95 %) (рис. 2), за исключением культуры плеоморфной липосаркомы #702, которая росла в капле и на низкоадгезивной поверхности отдельными агрегатами диаметром до 30 мкм, распадающимися при смене среды или переносе сфероида. В группе клеток ЭОп треть культур не формировали опухоиды, среди них – 1 культура рака почки #584 и 2 культуры колоректального рака. Рыхлые нестабильные сфероиды формировали культуры рака почки #291 (рис. 3.2, 3.3) и рака легкого #1014 (рис. 3.14, 3.15). Клетки РМЖ #973 имели полусуспензионный характер роста и были склонны к спонтанной агрегации, то есть существовали в культуре в виде конгломератов, насчитывающих 50–400 клеток (рис. 3.10, 3.11). Для получения опухоидов из клеток этой культуры в заданной стартовой посевной концентрации дезинтегрировали нативные сфероиды, затем полученную клеточную суспензию помещали в каплю или вносили в культуральный планшет. Однако после такого воздействия вновь образованные мелкие агрегаты, которые возникали в течение 24–48 ч, распадались. Объединение нескольких нативных сфероидов в одной капле или лунке планшета приводило к формированию одного большого сфероида (рис. 3.2).

Среди опухолевых сфероидов, полученных из культур МК, #226 и #929 были самыми крупными по диаметру (700–1000 мкм), при этом опухоиды #929 практически не подвергались распаду при длительном культивировании в течение 10–14 дней (рис. 1.11, 1.12). Клетки культуры МК #226 и #929 могли образовывать от 3 до 6 сфероидов в одной лунке, которые затем соединялись и образовывали один крупный сфероид. Иногда наблюдали образование «дочерних» агрегатов из уже сформировавшихся сфероидов.

Среди культур СМТ/ОС самые маленькие сфероиды (до 300 мкм) образовывали клетки рабдомиосаркомы #862, лейомиосаркомы #699, шванномы #976 и остеосаркомы #938, #1052, культивирование которых занимало от 3 до 6 сут, после чего опухоиды распадались (табл. 2). Диапазон размеров остальных сфероидов колебался от 400 до 700 мкм. Гистологически все стабильные опухоиды имели достаточно плотную тканеподобную структуру, в том числе агрегаты дисковидной формы (рис. 1–3).

Изучение пространственной организации сфероидов с помощью конфокальной микроскопии с использованием флуоресцентного окрашивания ядер и актинового цитоскелета позволило уточнить характер взаимодействия опухолевых клеток, их составляющих, и показало, что структурная организация опухоидов различного гистогене-

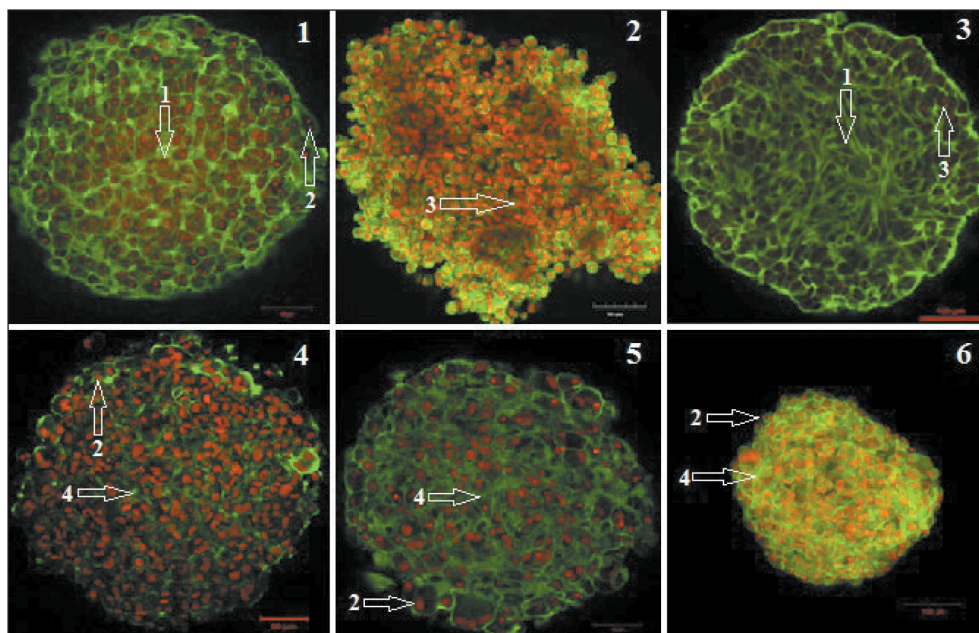


Рис. 4. Анализ структуры опухоидов с помощью конфокальной микроскопии: 1 – сфероид культуры МК #226; 2 – МК #876; 3 – МК #912; 4 – лейомиосаркомы #699; 5 – миксофибросаркомы #728; 6 – рака молочной железы #973. Окрашивание пропидиумом иодидом (красный, ядра) и Phalloidin-Alexa-488 (зеленый, F-актин). Обозначения: стрелкой 1 показан внутренний слой сфероида; стрелкой 2 – округлые клетки по периферии сфероида; стрелкой 3 – ядра клеток; стрелкой 4 – выросты, содержащие F-актин. Величина масштабной линейки 50 мкм для клеточных культур #699, #728, #226, 100 мкм – для клеточной культуры #876, #912, #973

Fig. 4. Confocal microscopy analysis of tumoroid structure: 1 – spheroid of #226 melanoma cell culture, 2 – #876 melanoma cell culture, 3 – #912 melanoma cell culture, 4 – #699 leiomyosarcoma cell culture, 5 – #728 myxofibrosarcoma cell culture, 6 – #973 breast cancer cell culture. Propidium iodide staining (red, nuclei) and Phalloidin-Alexa-488 staining (green, F-actin). Legend: arrow 1 indicates inner layer of spheroid, arrow 2 shows round cells at periphery of spheroid, arrow 3 shows nuclei of cells, arrow 4 shows outgrowths containing F-actin. The scale bar is 50 μ m for cell cultures #699, #728, #226, 100 μ m – for cell culture #876, #912, #973

тического происхождения обладала сходными чертами: клетки центральной зоны опухолюидов имели типичную мезенхимальную морфологию, характеризующуюся удлинённым клеточным телом и богатую клеточными выростами, содержащими F-актин, которые прослеживались по всей толщине опухолюида (рис. 4).

По периферии располагались преимущественно округлые пролиферирующие клетки без отростков. Была обнаружена различная интенсивность экспрессии F-актина в опухолюидах, представленных опухолевыми клетками различного происхождения: в сфероиде саркомы она была выражена менее

всего (рис. 4.4, 4.5). В то же время практически во всех сфероидах наблюдали повышенную экспрессию F-актина в кортикальной зоне, что может указывать на высокую потенцию к инвазии.

Изучение подвижности клеток, составляющих моносфероиды, в трехмерной среде показало, что все типы опухолевых клеток имели способность к инвазии. Наибольшей подвижностью обладали опухолевые клетки эпителиального происхождения и МК (рис. 5.1).

В гетеросфероидах присутствие фибробластов в ряде случаев было ассоциировано со скоростью распространения сфероида в матрикеле. В част-

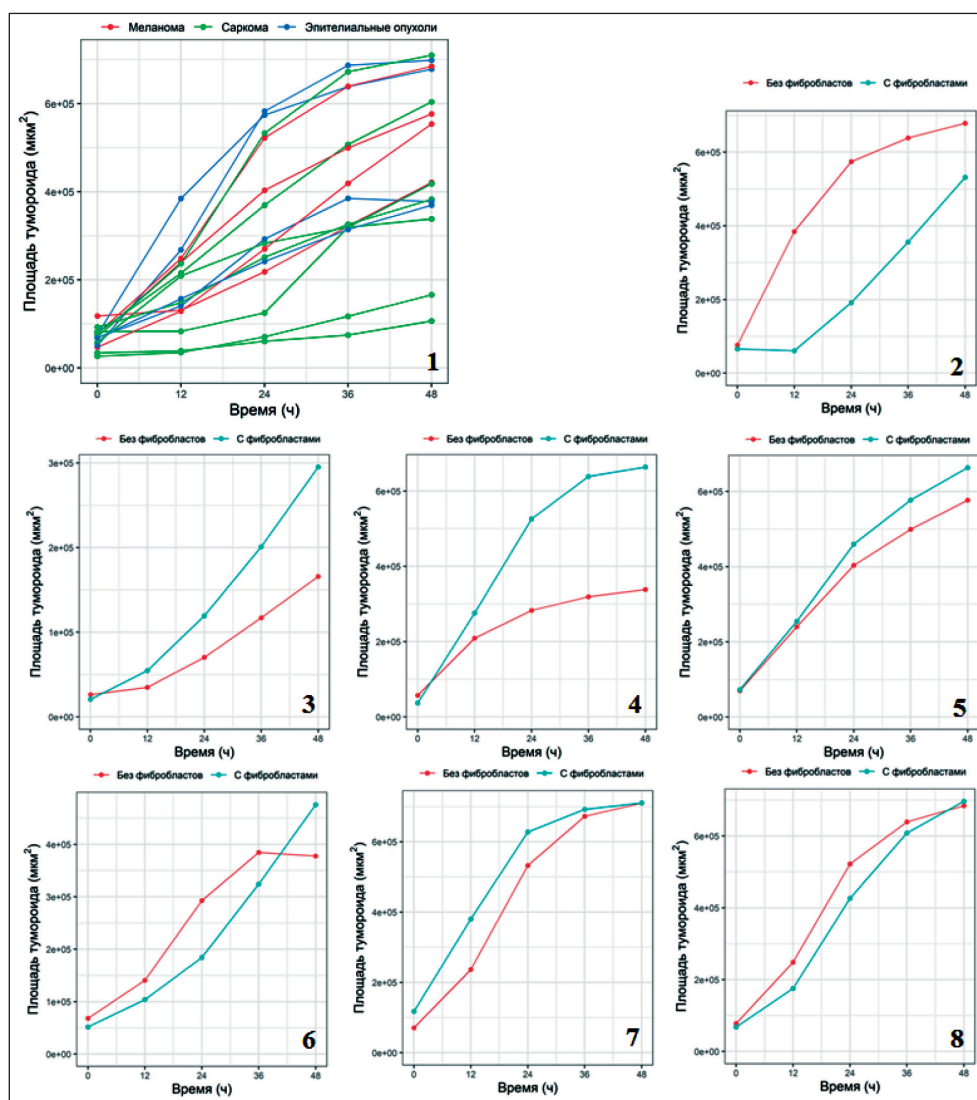


Рис. 5. Графическое изображение индивидуальных различий в динамике распространения в матрикеле гомосфероидов, полученных из клеток солидных опухолей различного гистогенеза, и гетеросфероидов, состоящих из опухолевых клеток и фибробластов FLECH: 1 – скорость распространения клеток из сфероидов в матрикеле. Красная линия – сфероиды МК, зеленая линия – CMT/OC, синяя линия – клеток опухолей эпителиального происхождения; 2 – сопоставление инвазии гомо- и гетеросфероидов культуры колоректального рака #485; 3 – синовиальной саркомы #716; 4 – остеосаркомы #793; 5 – МК #916; 6 – рака легкого #1014; 7 – миксофибросаркомы #982; 8 – МК #519

Fig. 5. Graphical representation of individual differences in the dynamics of spreading in the matrigel of homospheroids derived from solid tumor cells of different histogenesis and heterospheroids consisting of tumor cells and FLECH fibroblasts. 1 – the rate of cell spreading from the spheroids in the matrigel. Red line – melanoma cell spheroids, green line – soft tissue and bone sarcomas, blue line – tumor cells of epithelial origin; 2 – comparison of homo- and heterospheroids invasion of colorectal cancer cell culture #485; 3 – synovial sarcoma cell culture #716; 4 – osteosarcoma cell culture #793; 5 – melanoma cell culture #916; 6 – lung cancer cell culture #1014; 7 – myxofibrosarcoma cell culture #982; 8 – melanoma cell culture #519

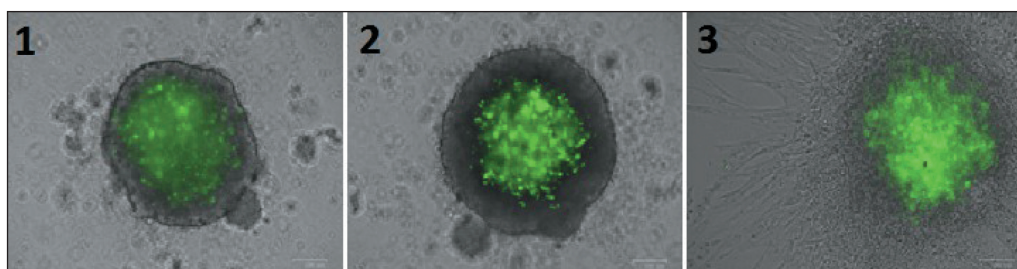


Рис. 6. Формирование гетеросфероидов, содержащих клетки остеогенной саркомы #921 и фибробласты FLECH, окрашенные с использованием реагентов Vybrant® CFDA SE Cell Tracer Kit (стартовые концентрации клеток в соотношении 50/50 %):

1 – 1-е сут формирования гетеросфероидов на низкоадгезивной поверхности; 2 – 2-е сут формирования гетеросфероидов; 3 – распространение гетеросфероидов в матриксе (4-е сут). Флуоресцентный инвертированный микроскоп ZOE (Bio-Rad, США). Масштабная линейка 100 мкм

Fig. 6. Formation of heterospheroid containing osteogenic sarcoma cells #921 and FLECH fibroblasts stained using Vybrant® CFDA SE Cell Tracer Kit reagents (starter cell concentrations in a 50/50 % ratio). 1 – 1 day of heterospheroid formation on a low-adhesion surface, 2 – 2 day of heterospheroid formation, 3 – spreading of heterospheroid in matrigel (4 day). ZOE fluorescence inverted microscope (Bio-Rad, USA). Scale bar 100 μm

ности, гетеросфероиды, полученные из клеток колоректального рака #485, были более стабильны, чем гомосфероиды: через 24 ч гомосфероиды #485 увеличивали занимаемую ими площадь в матриксе с 79×10^3 мкм² до 580×10^3 мкм², тогда как гетеросфероиды увеличивали первоначально занимаемую ими площадь с 79×10^3 мкм² до 199×10^3 мкм² (рис. 5.2). Такую же тенденцию наблюдали для сфероидов рака почки #291. Введение в клеточную конструкцию фибробластов влияло различным образом на скорость распространения клеток МК в матриксе: для трех культур из пяти скорость практически не менялась (рис. 5.5, 5.8). Усиление инвазивных характеристик гетеросфероидов было продемонстрировано для культур СМТ/ОС: гомосфероиды остеогенной саркомы #793 через 24 ч увеличивали занимаемую ими площадь с 31×10^3 мкм² до 289×10^3 мкм², а через 48 ч – до 321×10^3 мкм² (рис. 5.4). Присутствие фибробластов в гетеросфероиде через 24 ч способствовало увеличению занимаемой площади с 25×10^3 мкм² до 521×10^3 мкм², а через 48 ч – до 663×10^3 мкм². Подобный эффект усиления инвазивных характеристик наблюдали для клеток культуры синовиальной саркомы #716 (рис. 5.3). Через 48 ч от начала культивирования в матриксе наблюдали увеличение площади гомосфероидов с 55×10^3 мкм² до 298×10^3 мкм², тогда как для гетеросфероидов площадь увеличивалась с 59×10^3 мкм² до 160×10^3 мкм². В то же время скорость распространения в матриксе гомо- и гетеросфероидов миксофибросаркомы #982 оставалась практически неизменной (рис. 5.7). Визуализация процесса интеграции фибробластов в сфероид продемонстрировала, что фибробласты локализуются в центральной части сфероида, располагаясь диффузно по всей его толще, и в процессе инвазии опухолевых клеток в матриксе остаются в виде «каркаса», стабилизирующего трехмерную структуру (рис. 6).

Скорость распространения гомосфероидов в трехмерной среде коррелировала с продукцией

культивируемыми клетками целого спектра биологически активных веществ: наблюдали наличие положительной двухсторонней корреляции высокой силы с присутствием в супернатантах культур опухолевых клеток IL-8 ($\rho=0,636$, $p=0,035$), HGF ($\rho=0,850$, $p=0,004$), SCF ($\rho=0,857$, $p=0,014$), FST ($\rho=0,685$, $p=0,029$), Prolactin ($\rho=0,810$, $p=0,015$), PECAM1 ($\rho=0,788$, $p=0,004$) (табл. 3).

Коэффициент скорости инвазии (KS) опухолевых клеток, представляющий собой соотношение скорости движения опухолевых клеток в гомосфероиде к таковой в гетеросфероиде, выраженное в процентах, также был ассоциирован с присутствием в микроокружении вышеперечисленных факторов. Мы проанализировали синтетическую активность фибробластов FLECH, которые были использованы для имитации стромы злокачественных новообразований, и обнаружили, что фибробласты продуцируют и экскретируют в микроокружение значительные количества HGF, SCF, IL-8, FST, Prolactin, присутствие которых было ассоциировано со скоростью инвазии (табл. 4).

Обсуждение

В нашем исследовании была поставлена цель апробировать различные подходы к созданию опухолевых сфероидов как модельных систем, оценить их пространственную организацию, подвижность клеток, взаимодействие с элементами стромы опухоли. Для реализации этой цели были получены культуры малигнизированных клеток различного гистогенеза из опухолевого материала пациентов, которые обладали стабильными пролиферативными характеристиками и прошли не менее 10 пассажей. Все полученные культуры опухолевых клеток были использованы для создания сфероидов, однако в ряде случаев стабильные сфероиды получить не удалось. Общая эффективность образования сфероидов составила 88,6 % (39 из 44), которая, на первый взгляд, не зависела от гистогенеза злокачественного новообразования и

Таблица 3/Table 3

Корреляционные связи между скоростью инвазии клеток солидных опухолей в трехмерной системе и продукцией факторов, ассоциированных с метастазированием

Correlations between the rate of invasion of solid tumour cells in a three-dimensional system and the production of factors associated with metastasis

Куль- тура/ Cul- ture	S _{gomo} x10 ³ МКМ ² /ч	KS %	IL6	IL8	HGF	SCF	MIF	VEGF пг/мл pg/ml	FST	OST	Leptin	PECAM1	Prolactin
485	20,8	416,0	362,37	3727,83	575,25	68	82662,24	8256,8	8629,23	7230,5	—	—	—
291	18,86	463,0	412,56	5328,5	238,44	72,45	—	1796,98	3157,96	6311,45	68,05	128,57	80,08
512	6,98	54,59	2381,5	10,452	369,43	12,92	62795,39	6548	157,56	518,82	48,36	0	15,75
519	13,16	110,0	87,9	2934,9	147,51	13,85	5285,021	185,74	11258,75	13818,69	66,97	104,32	40,97
916	13,55	110,3	274,8	3434,9	—	—	39426,1	2887,5	28295,73	—	—	—	—
226	3,76	29,54	27,734	1269,65	52,95	5,02	27654	5091	0,24	15398,56	34,17	21,33	0
311	19,15	336,6	4,45	922,65	1357,74	64,7	—	418,77	3853,18	17221,46	296,95	746,11	393,69
826	6,50	86,84	1,617	2177,55	118,85	1,96	14059,45	9022,5	1403,81	21802,48	16,64	0	24,91
793	6,04	45,44	181,33	1162,2	—	—	43863,75	5478,92	—	—	619,07	91,06	4,78
716	2,10	41,5	4,371	4,429	33,42	—	—	315,82	395,81	1076,29	62,1	60,19	19,41
982	12,56	90,88	379,32	2677,5	65,38	—	76766,99	1653,5	219,98	1314,89	—	—	—
rho*				0,718	0,7	0,893			0,721			0,797	0,905
p**				0,013	0,036	0,003			0,019			0,003	0,002

Примечание: S_{gomo} – скорость распространения гомосфероидов в матриксе; KS – коэффициент скорости инвазии; * – критерий Спирмена;

** – точная значимость критерия.

Notes: S_{gomo} – homospheroid propagation velocity in the matrigel; KS – invasion rate coefficient; * – Spearman's rank correlation coefficient; ** – p-value.

Таблица 4/Table 4

Продукция хемокинов и цитокинов фибробластами легкого эмбриона человека FLECH

Chemokine and cytokine production by FLECH human embryonic lung fibroblasts

Исследуемые вещества/ Study substances	Концентрация вещества в супернатанте клеточной культуры (пг/мл/10 ⁶ кл)/ Substance concentration in cell culture super- natant (pg/ml/10 ⁶ cells)	Исследуемые вещества/ Study substances	Концентрация вещества в супернатанте клеточной культуры (пг/мл/10 ⁶ кл)/ Substance concentration in cell culture supernatant (pg/ml/10 ⁶ cells)
6Ckine/CCL21	182,11	MIF	127713,97
BCA-1/CXCL13	0,06	MIG/CXCL9	5,48
CTACK/CCL27	1,02	MIP-1a/CCL3	2,97
ENA-78/CXCL5	284,27	MIP-1b/CCL15	18,13
Eotaxin/CCL11	6,38	MIP-3a/CCL20	4
Eotaxin-2/CCL24	9,09	MIP-3b/CCL19	414,95
Eotaxin-3/CCL26	8,73	MIP-1/CCL23	0
Fractalkine/CX3CL1	40,01	SCYB16/CXCL16	3,93
GCP-2/CXCL6	10,25	SDF-1ab/CXCL12	245,67
GM-CSF	28,02	TARC/CCL17	0
Gro-a/CXCL1	192,78	TECK/CCL25	89,04
Gro-b/CXCL2	14,34	TNF-a	4
I-309/CCL1	12,06	HGF	2683,65
IFN-g	3,75	FGF	72,32
IL-1b	3,51	SCF	47,68
IL-2	0,44	TGFβ1	1,93
IL-4	0,27	MCP-3/CCL7	16,09
IL-6	409,78	MCP-4/CCL13	10,05
IL-8/CXCL8	1598,08	MDC/CCL22	12,86
IL-10	16,24	I-TAC/CXCL11	14,31
IL-16	5,32	MCP-1/CCL2	997,22
IP-10/CXCL10	799,26	MCP-2/CCL8	0,52
Prolactin	227,38	FST	9683,72

не была ассоциирована со стадиями онкогенеза, но эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении. В частности, по нашим данным, существует тенденция уменьшенных способностей к агрегации *in vitro* культивируемых опухолевых клеток эпителиального происхождения, полученных из метастазов, и клеток метастатических меланом по сравнению с СМТ/ОС.

Впервые метод получения сфероидов был описан при изучении эмбрионов амфибий, когда при исследовании самоорганизации эктодермальных, мезодермальных и энтодермальных зародышевых листков относительно друг друга в сферы было обнаружено, что происходит не просто объединение клеток, а их закономерное распределение в пространстве [15]. Сфероид как модель многоклеточной опухоли был впервые разработан R.M. Sutherland et al. в начале 70-х годов, и первые работы по изучению сфероидообразования клетками солидных опухолей показали интересные результаты, указывающие на генетическое детерминирование злокачественных клеток в процессе опухолевой прогрессии [16]. В исследовании J.M. Yugas et al. (1978) из всех изученных клеточных линий РМЖ образовывали сфероиды те опухолевые клетки, которые были выделены из первичных и метастатических солидных очагов, в отличие от клеток из плеврального выпота и асцитической жидкости [17].

В процессе оптимизации протоколов формирования тумороидов с целью быстрого получения большого количества сфероидов за короткий промежуток времени мы сравнили два метода: «висячей капли» и технологию использования низкоадгезивных поверхностей. Предпочтения среди исследователей по применению различных технологий в создании опухолевых сфероидов различны [18]. Сравнительный анализ эффективности образования сфероидов с помощью этих двух методов показал, что использование низкоадгезивных поверхностей сопряжено с более простыми манипуляциями, такими как посев клеток для формирования сфероидов, смена питательной среды в лунках планшета, фиксация или изъятие сфероидов для дальнейших экспериментов. Данный метод позволяет получать большее количество сфероидов в более короткие сроки, при этом клетки в планшете подвергаются наименьшему стрессу по сравнению с методом «висячей капли», так как постоянная смена среды в каплях требует изменения ориентации поверхности, где локализуются капли со сфероидом, в связи с чем капли зачастую принимают неправильную форму, что, в свою очередь, сказывается на процессе формирования тумороидов. Кроме того, существует риск потери капель, если сила тяжести быстро сформировавшегося и активно набирающего массу сфероидов превышает силу натяжения жидкости.

Процесс формирования сфероидов состоит как минимум из трех фаз: первоначальная агрегация

изолированных клеток, уплотнение сфероидов и его рост. Наши наблюдения совпадают с мнением других исследователей [19, 20]. Клетки в сфероиде, как и в опухолях, депонируют компоненты внеклеточного матрикса: коллаген IV, ламинин, фибронектин, протеогликаны, тенасцин и др. [21]. Тесное физическое взаимодействие между опухолевыми клетками и внеклеточным матриксом за счет $\alpha 5$ - и $\beta 1$ -интегринов [22] и контакты между опухолевыми клетками за счет E-кадгерина [23] увеличивают плотность сфероидов и создают определенный барьер для проникновения и распределения веществ, поступающих извне [24, 25]. Помимо этого, вклад в образование трехмерных структур также вносят внутриклеточные компоненты, такие как актин и микротрубочки [26, 27]. Наше исследование сфероидов МК, СМТ/ОС и ЭОп с помощью конфокальной микроскопии и на срезах тумороидов продемонстрировало принципиальное сходство структурной организации сфероидов разного гистотипического происхождения, с одной стороны, и индивидуальные различия в строении этих трехмерных образований, с другой стороны. Многие исследователи считают, что кинетика роста тумороидов *in vitro* сходна с кинетикой роста солидных опухолей. Начальный период роста солидных опухолей называют фазой бессосудистого роста, в этот период объем опухоли увеличивается в геометрической прогрессии, затем наступает состояние покоя, после которого следует фаза образования новых сосудов, вызванная действием ангиогенных факторов, например ангиогенина и сосудистого эндотелиального фактора роста [28, 29]. Под действием матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) происходит ремоделирование внеклеточного матрикса, и опухолевые клетки приобретают способность к инвазии и метастазированию [30]. В процессе роста тумороидов их объем экспоненциально увеличивается, далее по достижении размера 200–500 мкм в диаметре скорость роста уменьшается и выходит на плато, таким образом, рост сфероидов соответствует начальной фазе роста опухолевого узла [31, 32]. В нашем исследовании самые большие по размеру стабильные сфероиды (700–1000 мкм в диаметре) мы получили из клеток МК, наименьшим диаметром (300–400 мкм) обладали сфероиды из опухолевых клеток ряда сарком, остальные типы клеток формировали тумороиды с диаметром около 500–700 мкм.

В сфероиде можно моделировать не только гомотипические, но и гетеротипические взаимодействия. Такие взаимодействия получают путем кокультивирования опухолевых клеток со стромальными фибробластами, эндотелиальными клетками, мезенхимальными стволовыми клетками, с клетками иммунной системы и др. [33–35]. Гетеросфероиды способны воспроизводить тесные и сложные взаимодействия «клетка-клетка» и «клетка-матрикс», которые присутствуют в опухо-

лях в естественных условиях [36]. Подобные гетеросистемы возможно использовать для скрининга противоопухолевых препаратов, для оценки их воздействия на опухолевые и нормальные клетки.

Развитие злокачественных клеток запускает патологические процессы в организме, приводящие к формированию опухолевой ткани, которая содержит компоненты нормальных органов [37]. Эти процессы, определяющие сложные гетерогенные взаимоотношения злокачественных клеток с нормальными клетками организма, реализуются в опухолевой строме или опухолевом микроокружении. На сегодняшний день стало очевидно, что развитие злокачественной опухоли и метастазирование опосредованы эффектами опухолевого микроокружения и зависят не только от автономных нарушений клетки [38]. Клетки иммунной системы, ангиогенез, концентрация кислорода, интерстициальное давление, ремоделирование внеклеточного матрикса и метаболитов злокачественных клеток, присутствующих в опухолевом микроокружении заслужили особое внимание как важные детерминанты, ассоциированные с прогрессированием заболевания [39]. Основной компонент опухолевой стромы – фибробласты. Исследования последнего времени направлены на изучение роли фибробластов в процессе развития злокачественной опухоли и метастазировании [40]. Поэтому при клеточном моделировании очень важно учитывать и вводить в экспериментальную систему этот стромальный компонент. Мы изучили возможность введения в трехмерную клеточную систему фибробластов легкого эмбриона человека и обнаружили, что в соотношении опухолевые клетки/фибробласты 70/30 % присутствие фибробластов стабилизирует сфероиды, делая их более компактными и плотными. Было также обнаружено, что фибробласты, кокультивированные с опухолевыми культурами в гетеросфероиде, в ряде случаев влияли на подвижность малигнизированных клеток в матрикеле, усиливая их инвазивные свойства в случае культур синовиальной саркомы и остеосаркомы и ослабляя инвазивные свойства клеток культуры колоректального рака.

Опухолевые клетки, составляющие гетеросфероиды, которые характеризовались высокими

значениями KS, секретируют большое количество цитокинов и факторов инвазии, что позволяет предполагать наличие аутокринного типа регуляции процессов миграции/инвазии, поэтому присутствие FLECH не оказывало существенного воздействия на подвижность злокачественных клеток, в то время как в гетеросфероиде, включающих опухолевые клетки с низкой секреторной активностью, регуляция могла осуществляться по паракринному пути, поэтому присутствие фибробластов индуцировало миграцию клеток опухолей. Факт тесного взаимодействия и реципрокного влияния опухолеассоциированных фибробластов (CAF) и опухолевых клеток хорошо известен [41]. Механизмы, лежащие в основе CAF-опосредованного контроля прогрессирования опухоли и устойчивости к терапии, включают индукцию эпителиально-мезенхимального перехода, активацию сигнальных путей, связанных с выживанием злокачественных клеток, обеспечивающих их пластичность и метаболическое перепрограммирование [42]. В нашем исследовании проведен анализ супернатантов культуры фибробластов FLECH, которые демонстрировали высокую секреторную активность в отношении ряда биологически активных веществ, ассоциированных со скоростью распространения опухолей в матрикеле, что дает основания использовать их для имитации элементов опухолевой стромы в трехмерной клеточной модельной системе.

Закключение

Технология низкоадгезивных поверхностей позволяет успешно создавать трехмерные модели опухолевого узла из клеток злокачественных новообразований различного гистогенеза, в том числе метастатического происхождения. Структура сфероидов имитирует опухолевую ткань на стадии бессосудистой фазы роста. Заселение трехмерной конструкции фибробластами усиливает биологически агрессивные свойства опухолевых клеток и демонстрирует сложные реципрокные взаимодействия между клеточными элементами стромы опухоли и малигнизированными клетками, что приближает модель к реальной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Colella G., Fazioli F., Gallo M., De Chiara A., Apice G., Ruosi C., Cimmino A., de Nigris F. Sarcoma Spheroids and Organoids-Promising Tools in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 21; 19(2): 615. doi: 10.3390/ijms19020615.
2. Zanoni M., Cortesi M., Zamagni A., Arienti C., Pignatta S., Tesei A. Modeling neoplastic disease with spheroids and organoids. *J Hematol Oncol.* 2020 Jul 16; 13(1): 97. doi: 10.1186/s13045-020-00931-0.
3. Langhans S.A. Three-Dimensional in Vitro Cell Culture Models in Drug Discovery and Drug Repositioning. *Front Pharmacol.* 2018 Jan 23; 9: 6. doi: 10.3389/fphar.2018.00006.
4. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell.* 2010 Jun 15; 18(6): 884–901. doi: 10.1016/j.devcel.2010.05.012.
5. Tabassum D.P., Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer.* 2015 Aug; 15(8): 473–83. doi: 10.1038/nrc3971.
6. Bassi G., Grimaudo M.A., Panseri S., Montesi M. Advanced Multi-Dimensional Cellular Models as Emerging Reality to Reproduce In Vitro the Human Body Complexity. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1195. doi: 10.3390/ijms22031195.
7. Sakalem M.E., De Sibio M.T., da Costa F.A.D.S., de Oliveira M. Historical evolution of spheroids and organoids, and possibilities of use in life sciences and medicine. *Biotechnol J.* 2021 May; 16(5): e2000463. doi: 10.1002/biot.202000463.
8. Drost J., Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer.* 2018 Jul; 18(7): 407–418. doi: 10.1038/s41568-018-0007-6.
9. Magin C.M., Alge D.L., Anseth K.S. Bio-inspired 3D microenvironments: a new dimension in tissue engineering. *Biomed Mater.* 2016 Mar 4; 11(2): 022001. doi: 10.1088/1748-6041/11/2/022001.
10. Gilazieva Z., Ponomarev A., Rutland C., Rizvanov A., Solovyeva V. Promising applications of tumor spheroids and organoids for personalized medicine. *Cancers.* 2020; 12(10): 1–19. doi: 10.3390/cancers12102727.

11. *Freshney R.I.* Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications. John Wiley Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA. 6th ed., 2010. 732 p.
12. *Danilov A.O., Larin S.S., Danilova A.B., Moiseenko V.M., Baldueva I.A., Kiselev S.L., Turkevich E.A., Barchuk A.S., Anisimov V.V., Gafon G.I., Kochnev V.A., Khanson K.P.* An improved procedure for autologous gene-modified cancer vaccine preparation for active specific immunotherapy of disseminated solid tumors. *Problem in Oncology*. 2004; 50(2): 219–27.
13. *Geraldo S., Simon A., Vignjevic D.M.* Revealing the cytoskeletal organization of invasive cancer cells in 3D. *J Vis Exp*. 2013; (80): e50763. doi: 10.3791/50763.
14. *Everitt B.S., Pickles A.* Statistical Aspects of the Design and Analysis of Clinical Trials. Imperial College Press. 2004. 340 p.
15. *Nakatani N.* Studies on the Gastrulation of Amphibian Embryos: Cell Movement during Gastrulation in *Xenopus laevis* Embryos. *Wilhelm Roux Arch*. 1975; 178: 1–14.
16. *Sutherland R.M., McCredie J.A., Inch W.R.* Growth of multicell spheroids in tissue culture as a model of nodular carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1971 Jan; 46(1): 113–20.
17. *Yuh J.M., Tarleton A.E., Molzen K.B.* Multicellular tumor spheroid formation by breast cancer cells isolated from different sites. *Cancer Res*. 1978 Aug; 38(8): 2486–91.
18. *Katt M.E., Placone A.L., Wong A.D., Xu Z.S., Searson P.C.* In Vitro Tumor Models: Advantages, Disadvantages, Variables, and Selecting the Right Platform. *Front Bioeng Biotechnol*. 2016 Feb 12; 4: 12. doi: 10.3389/fbioe.2016.00012.
19. *Weiswald L.B., Bellet D., Dangles-Marie V.* Spherical cancer models in tumor biology. *Neoplasia*. 2015 Jan; 17(1): 1–15. doi: 10.1016/j.neo.2014.12.004.
20. *Han S.J., Kwon S., Kim K.S.* Challenges of applying multicellular tumor spheroids in preclinical phase. *Cancer Cell Int*. 2021 Mar 4; 21(1): 152. doi: 10.1186/s12935-021-01853-8.
21. *Chan H.F., Zhang Y., Ho Y.P., Chiu Y.L., Jung Y., Leong K.W.* Rapid formation of multicellular spheroids in double-emulsion droplets with controllable microenvironment. *Sci Rep*. 2013 Dec 10; 3: 3462. doi: 10.1038/srep03462.
22. *Wrenn E., Huang Y., Cheung K.* Collective metastasis: coordinating the multicellular voyage. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Aug; 38(4): 373–399. doi: 10.1007/s10585-021-10111-0.
23. *Smyrek I., Mathew B., Fischer S.C., Lissek S.M., Becker S., Stelzer E.H.K.* E-cadherin, actin, microtubules and FAK dominate different spheroid formation phases and important elements of tissue integrity. *Biol Open*. 2019 Jan 24; 8(1): bio037051. doi: 10.1242/bio.037051.
24. *Tannock I.F., Lee C.M., Tunggal J.K., Cowan D.S., Egorin M.J.* Limited penetration of anticancer drugs through tumor tissue: a potential cause of resistance of solid tumors to chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2002 Mar; 8(3): 878–84.
25. *Belli C., Trapani D., Viale G., D'Amico P., Duso B.A., DellaVigna P., Orsi F., Curigliano G.* Targeting the microenvironment in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2018 Apr; 65: 22–32. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.02.004.
26. *Tzanakakis E.S., Hansen L.K., Hu W.S.* The role of actin filaments and microtubules in hepatocyte spheroid self-assembly. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2001 Mar; 48(3): 175–89. doi: 10.1002/1097-0169(200103)48:3<175::AID-CM1007>3.0.CO;2-2.
27. *Yoshii Y., Waki A., Yoshida K., Kakezuka A., Kobayashi M., Namiki H., Kuroda Y., Kiyono Y., Yoshii H., Furukawa T., Asai T., Okazawa H., Gelovani J.G., Fujibayashi Y.* The use of nanoinprinted scaffolds as 3D culture models to facilitate spontaneous tumor cell migration and well-regulated spheroid formation. *Biomaterials*. 2011 Sep; 32(26): 6052–8. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.076.
28. *Raica M., Cimpan A.M., Ribatti D.* Angiogenesis in pre-malignant conditions. *Eur J Cancer*. 2009 Jul; 45(11): 1924–34. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.007.
29. *Szade A., Grochot-Przeczek A., Florczyk U., Jozkowicz A., Dulak J.* Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis. *IUBMB Life*. 2015 Mar; 67(3): 145–59. doi: 10.1002/iub.1358.
30. *van Dijk M., Göransson S.A., Strömblad S.* Cell to extracellular matrix interactions and their reciprocal nature in cancer. *Exp Cell Res*. 2013 Jul 1; 319(11): 1663–70. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.02.006.
31. *Byrne H.M.* Dissecting cancer through mathematics: from the cell to the animal model. *Nat Rev Cancer*. 2010 Mar; 10(3): 221–30. doi: 10.1038/nrc2808.
32. *Costa E.C., Gaspar V.M., Coutinho P., Correia I.J.* Optimization of liquid overlay technique to formulate heterogenic 3D co-cultures models. *Biotechnol Bioeng*. 2014 Aug; 111(8): 1672–85. doi: 10.1002/bit.25210.
33. *Friedrich J., Seidel C., Ebner R., Kunz-Schughart L.A.* Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach. *Nat Protoc*. 2009; 4(3): 309–24. doi: 10.1038/nprot.2008.226.
34. *Shao H., Moller M., Wang D., Ting A., Boulina M., Liu Z.J.* A Novel Stromal Fibroblast-Modulated 3D Tumor Spheroid Model for Studying Tumor-Stroma Interaction and Drug Discovery. *J Vis Exp*. 2020; (156). doi: 10.3791/60660.
35. *Weydert Z., Lal-Nag M., Mathews-Greiner L., Thiel C., Cordes H., Küpfer L., Guye P., Kelm J.M., Ferrer M.* A 3D Heterotypic Multicellular Tumor Spheroid Assay Platform to Discriminate Drug Effects on Stroma versus Cancer Cells. *SLAS Discov*. 2020; 25(3): 265–276. doi: 10.1177/2472555219880194.
36. *Pinto B., Henriques A.C., Silva P.M.A., Bousbaa H.* Three-Dimensional Spheroids as In Vitro Preclinical Models for Cancer Research. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 6; 12(12): 1186. doi: 10.3390/pharmaceutics12121186.
37. *Biffi G., Tuveson D.A.* Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiol Rev*. 2021 Jan; 101(1): 147–176. doi: 10.1152/physrev.00048.2019.
38. *Dzobo K.* Taking a Full Snapshot of Cancer Biology: Deciphering the Tumor Microenvironment for Effective Cancer Therapy in the Oncology Clinic. *OMICS*. 2020 Apr; 24(4): 175–179. doi: 10.1089/omi.2020.0019.
39. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4; 144(5): 646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
40. *Ohlund D., Elyada E., Tuveson D.* Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med*. 2014 Jul; 211(8): 1503–23. doi: 10.1084/jem.20140692.
41. *Fiori M.E., Di Franco S., Villanova L., Bianca P., Stassi G., De Maria R.* Cancer-associated fibroblasts as abettors of tumor progression at the crossroads of EMT and therapy resistance. *Mol Cancer*. 2019 Mar 30; 18(1): 70. doi: 10.1186/s12943-019-0994-2.
42. *Denton A.E., Roberts E.W., Fearon D.T.* Stromal Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1060: 99–114. doi: 10.1007/978-3-319-78127-3_6.

Поступила/Received 10.08.2021
Принята в печать/Accepted 20.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилова Анна Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9387-8328. Researcher ID (WOS): H-7828-2014. Author ID (Scopus): 7005563064. ORCID: 0000-0003-4796-0386.

Нехаева Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): L-7268-2018. AuthorID (РИНЦ): 759111. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

Ефремова Наталья Александровна, научный сотрудник отдела онкоиммунологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7352-9350. Researcher ID (WOS): P-3886-2015. Author ID (Scopus): 57194491563. ORCID: 0000-0002-3533-2721.

Майдин Михаил Александрович, научный сотрудник отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6211-0035. Researcher ID (WOS): D-6277-2018. Author ID (Scopus): 56184141100. ORCID: 0000-0002-2264-4857.

Федорос Елена Ивановна, кандидат сельскохозяйственных наук, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3302-1384. Author ID (Scopus): 56676437400. ORCID: 0000-0002-2426-9843.

Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, руководитель отдела онкоиммунологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7512-8789. Researcher ID (WOS): H-9574-2014. Author ID (Scopus): 6602224742. ORCID: 0000-0002-7472-4613.

ВКЛАД АВТОРОВ

Данилова Анна Борисовна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка результатов, написание черновика рукописи.

Нехаева Татьяна Леонидовна: сбор и обработка данных.

Ефремова Наталья Александровна: сбор и обработка данных.

Майдин Михаил Александрович: сбор и обработка данных, статистическая обработка результатов.

Федорос Елена Ивановна: сбор и обработка данных, анализ научной работы.

Балдуева Ирина Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Исследование поддержано грантом РФФИ #18-29-09014 мк.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность аспиранту отдела биологии опухолевого роста НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Просекиной Е.А. за техническую поддержку.

ABOUT THE AUTHORS

Anna B. Danilova, PhD, Senior Researcher, Immunology Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center (St-Petersburg, Russia). E-mail: anna_danilova@bk.ru. Researcher ID (WOS): H-7828-2014. Author ID (Scopus): 7005563064. ORCID: 0000-0003-4796-0386.

Tatiana L. Nekhaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Immunology Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center (St-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

Natalia A. Efremova, Researcher, Immunology Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center (St-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-3886-2015. Author ID (Scopus): 57194491563. ORCID: 0000-0002-3533-2721.

Mikhail A. Maydin, Researcher, Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center (St-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): D-6277-2018. Author ID (Scopus): 56184141100. ORCID: 0000-0002-2264-4857.

Elena I. Fedoros, PhD, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center (St-Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 56676437400. ORCID: 0000-0002-2426-9843.

Irina A. Baldueva, MD, DSc, Head of Immunology Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center (St-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): H-9574-2014. Author ID (Scopus): 6602224742. ORCID: 0000-0002-7472-4613.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna B. Danilova: study conception, data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Tatiana L. Nekhaeva: data collection and analysis.

Natalia A. Efremova: data collection and analysis.

Mikhail A. Maydin: data collection and analysis, statistical analysis.

Elena I. Fedoros: data collection and analysis.

Irina A. Baldueva: study analysis, critical revision with important intellectual content.

Funding

The study was supported by the RFBR grant #18-29-09014 MK.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgement

The authors are grateful to the postgraduate student of the Department of Biology of Tumor Growth, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov Prosekina E.A. for technical support.

Для цитирования: Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., Лешкина Г.В., Ярыгина Е.А., Бухарина А.Ю., Войцеховская Я.А., Борисова Э.В., Бормотова С.К., Дауд А.И., Хлявич В.Н., Миронов К.О. Выявление соматических мутаций в гене *BRAF* методом пиросеквенирования. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 75–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-75-83

For citation: Dribnokhodova O.P., Dunaeva E.A., Leshkina G.V., Yarygina E.A., Bukharina A.Yu., Voicsehovskaya Ya.A., Borisova E.V., Bormotova S.K., Daoud A.I., Khlavich V.N., Mironov K.O. Detection of somatic mutations in the *BRAF* gene by pyrosequencing. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 75–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-75-83

ВЫЯВЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *BRAF* МЕТОДОМ ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЯ

О.П. Дрибноходова¹, Е.А. Дунаева¹, Г.В. Лешкина¹, Е.А. Ярыгина¹,
А.Ю. Бухарина¹, Я.А. Войцеховская¹, Э.В. Борисова¹, С.К. Бормотова¹,
А.И. Дауд², В.Н. Хлявич², К.О. Миронов¹

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия¹

Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: dribnokhodova@cmd.su¹

Иностранное консультативное унитарное предприятие «МедАрт», г. Минск, Республика Беларусь²
Республика Беларусь, 220034, г. Минск ул. Платонова, 1Б²

Аннотация

Введение. Определение соматических мутаций в гене *BRAF* может применяться в клинике для уточнения диагноза, выбора терапии и оценки прогноза заболевания. Технология пиросеквенирования позволяет выявлять как уже известные, так и новые мутации, а также определять долю мутантного аллеля в образце. **Цель исследования** – разработка методики для выявления мутаций в 592–601 кодонах гена *BRAF* с помощью пиросеквенирования. **Материал и методы.** Определяли нуклеотидную последовательность с использованием системы генетического анализа «PyroMark Q24». Аналитические характеристики методики определяли на разведениях образцов плазмидной ДНК, включающих участок гена *BRAF* без мутаций или с одной из мутаций V600E, V600R, V600K, V600M, K601E. Апробацию провели на 200 образцах биологического материала из узловых образований щитовидной железы. **Результаты.** Разработанная методика позволяет определять образцы, содержащие 2 % мутантного аллеля для мутаций V600K и V600R, 3 % для V600E и V600M и 10 % для K601E. Значения сигнала для образцов без мутаций составили для разных мутаций от 0 до 19,5 %. Разработан алгоритм анализа для подтверждения наличия и дифференцировки мутаций в 600 кодоне на основе соотношения сигналов на пирограмме при низкой доле мутантного аллеля. При тестировании узловых образований щитовидной железы было обнаружено 47 образцов с мутациями, из них 45 с V600E и 1 с V600_K601>E, для одного образца не удалось установить тип мутации в 600 кодоне. Доля мутантного аллеля составляла 3,5–45 %. Концентрация выделенной ДНК менее 10 копий/мкл была получена в 47 образцах, из них в 8 образцах была обнаружена мутация. **Заключение.** Разработана методика для выявления соматических мутаций в 592–601 кодонах гена *BRAF*. Методика обеспечивает достаточную чувствительность для выявления частых мутаций в 600 кодоне и позволяет определять редкие мутации. Выделение ДНК из образцов, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии, в большинстве случаев обеспечивало достаточную концентрацию ДНК, что позволяет использовать методику в комплексе с цитологическим анализом без дополнительного забора материала. Использованный подход может быть применен для определения соматических мутаций во фрагментах ДНК сопоставимой длины для других онкогенов.

Ключевые слова: пиросеквенирование, *BRAF*, онкогенетика, тонкоигольная аспирационная биопсия, рак щитовидной железы.

DETECTION OF SOMATIC MUTATIONS IN THE *BRAF* GENE BY PYROSEQUENCING

O.P. Dribnokhodova¹, E.A. Dunaeva¹, G.V. Leshkina¹, E.A. Yarygina¹,
A.Yu. Bukharina¹, Ya.A. Voiciehovskaya¹, E.V. Borisova¹, S.K. Bormotova¹,
A.I. Daoud², V.N. Khlavich², K.O. Mironov¹

Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia¹

3a, Novogireevskaya Street, 111123, Moscow, Russia. E-mail: dribnokhodova@cmd.su¹

Foreign unitary consultancy enterprise «MedArt», Minsk, Republic of Belarus²

1B, Platonov Street, 220034, Minsk, Republic of Belarus²

Abstract

Introduction. Detection of somatic mutations in the *BRAF* gene can be used in clinical oncology to clarify the diagnosis, select therapy and assess the prognosis of the disease. Pyrosequencing technology makes it possible to identify both already known and new mutations, as well as to determine the mutant allele ratio in the sample. **The aim of the study** was to develop the pyrosequencing-based method for detecting mutations in 592–601 codons of the *BRAF* gene. **Material and Methods.** The nucleotide sequences were obtained using «PyroMark Q24» instrument. The sensitivity and specificity of the method were estimated using dilutions of plasmid DNA samples containing the intact *BRAF* gene fragment mixed with sequence containing one of the mutations V600E, V600R, V600K, V600M, and K601E. The clinical testing was performed on 200 samples from thyroid nodules. **Results.** The developed method makes it possible to determine samples containing 2 % of the mutant allele for mutations V600K and V600R, 3 % for V600E and V600M, and 10 % for K601E. The pyrogram signal values for samples without mutations ranged from 0 to 19.5 % for different mutations. An analysis algorithm was developed to confirm the presence and differentiation of mutations in the 600 codon at a low proportion of the mutant allele based on the signals ratio on the pyrogram. The 47 clinical samples with mutations were found, 45 with V600E and 1 with V600_K601>E, for one sample, the type of mutation in the 600 codon could not be determined. The proportion of the mutant allele was 3.5–45 %. The concentration of extracted DNA less than 10 copies per mkl was obtained in 47 samples, of which 8 samples were found to have the mutations. **Conclusion.** The pyrosequencing-based method was developed for the detection of somatic mutations in 592–601 codons of the *BRAF* gene. The technique provided sufficient sensitivity to detect frequent mutations in the 600 codon and allowed the detection of rare mutations. Extraction of DNA from clinical samples obtained by fine-needle aspiration biopsy in most cases provided a sufficient concentration of DNA, which made it possible to use the technique in combination with cytological analysis without additional sampling. This approach can be applied to determine somatic mutations in DNA fragments of same length for other oncogenes.

Key words: pyrosequencing, *BRAF*, oncogenetics, fine-needle aspiration biopsy, thyroid cancer.

Введение

Определение герминальных и соматических мутаций, ассоциированных с развитием онкологических заболеваний, широко используется для подтверждения и уточнения диагноза, выбора и предсказания эффективности лекарств, мониторинга лечения, прогнозирования течения заболевания и риска рецидива. Ген *BRAF* (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) кодирует серин-треониновую протеинкиназу, входящую в сигнальный путь MAPK/ERK. Активирующие соматические мутации в гене *BRAF* способствуют активации этого сигнального пути, что приводит к злокачественному изменению клеток [1]. Мутации в гене *BRAF* выявляются при различных онкологических заболеваниях: меланоме (в 44 % опухолей), раке щитовидной железы (от 1,7 до 90 % в зависимости от гистологического типа), краинофарингиоме (34 %), аденокарциноме толстой

кишки (10 %) и многих других [1–3]. Наличие активирующих мутаций ассоциировано с чувствительностью опухоли к таргетным препаратам, специфически ингибирующим мутантные варианты белка BRAF, и комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK, а также с резистентностью к препаратам, направленным на ингибирование предшествующих BRAF компонентов сигнального пути MAPK/ERK (например, ингибиторам EGFR при раке легкого и толстой кишки) [1, 4].

В связи с этим выявление мутаций в гене *BRAF* имеет клиническое значение, например, для уточнения диагноза при цитологических заключениях «атипия неясного значения» и «фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль» (категории 3 и 4-й классификации Bethesda, 2017 г. [5]) при узловых образованиях щитовидной железы, для выбора тактики лечения как прогностический маркер, ассоциированный с более агрессивным

фенотипом опухоли [6–9]. Самой частой мутацией в гене *BRAF* является p.V600E (с.1799 T>A), ее доля при некоторых опухолях может достигать 90–95 %. Вторая по частоте мутация – p.V600K (с.1798_1799 GT>AA), обнаруживаемая примерно в 5 %. Реже встречаются мутации в 600, 601, 597 и 594 кодонах (V600R, K601E, V600M, D594G, D594N, L597R), мутации в других кодонах описываются спорадически [1–3].

Ввиду большого количества описанных клинически значимых мутаций оптимальным способом их определения является секвенирование участков гена, а необходимость выявлять соматические мутации в присутствии интактной ДНК повышает требования к чувствительности используемых методов. Пиросеквенирование позволяет выявлять уже известные мутации в анализируемом участке нуклеотидной последовательности, проводить поиск новых мутаций и при необходимости определять долю мутантного аллеля в количественном формате с высокой, по сравнению с некоторыми другими методами секвенирования, чувствительностью [10, 11].

Целью исследования является разработка и определение аналитических характеристик методики для выявления соматических мутаций в 592–601 кодонах гена *BRAF* с помощью пиросеквенирования.

Материал и методы

Для выявления мутаций и количественного анализа был использован метод определения нуклеотидной последовательности с помощью пиросеквенирования на приборе «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия) с праймерами для амплификации: 5'-biotin-gCT-TgC-TCT-gAT-Agg-AAA-ATg-AgA-TC3' и 5'-CCA-CAA-AAT-ggA-TCC-AgA-CAA-CT3' (длина фрагмента 172 пары оснований), праймером для секвенирования: 5'-gAC-CCA-CTC-CAT-CgA3'. Для анализа результатов применяли программное обеспечение к прибору версии 2.0.6.

Выделение ДНК, амплификацию, пробоподготовку и пиросеквенирование проводили согласно протоколу, описанному ранее [12, 13], с использованием реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии («АмплиСенс®», Россия) и «Qiagen» (Германия). Методика позволяет определять нуклеотидную последовательность 590–602 кодонов, секвенирование проводится в обратном направлении, детектируемый фрагмент соответствует нуклеотидам 1805–1769 (по референсной последовательности NC_000007.14).

Использована следующая последовательность добавления нуклеотидов в реакцию пиросеквенирующего синтеза: TGATTACTATGCTGTAGC-TACGACGAACCTCGACTA, последовательность подобрана с учетом мутаций, описанных в базе данных COSMIC [2] (табл. 1). Редкие мутации, для

выявления которых требовалось добавление дополнительных нуклеотидов (например, с.1803A>G p.K601K, описана в COSMIC один раз), при подборе последовательности не учитывались, при необходимости такие мутации можно детектировать, изменив порядок добавления нуклеотидов.

При анализе результатов пиросеквенирования тип и долю мутантного аллеля определяли по соотношению высот пиков на пирограмме с использованием функции программного обеспечения «AQ Analyze» (рис. 1). Для мутаций 600 кодона, нуклеотидная последовательность которых не позволяет применять автоматический анализ, использовали нуклеотидную последовательность для мутации p.V600E (с.1799 T>A).

Определение аналитических характеристик разработанной методики проводили на разведениях образцов плазмидной ДНК, включающих участок гена *BRAF*, клонированный в вектор pGem-T, без мутаций или с одной из следующих мутаций с.1799 T>Ap.V600E, с.1798_1799 GT>AG p.V600R, с.1798_1799 GT>AA p.V600K, с.1798 G>A p.V600M и с.1801 A>G p.K601E. Мутагенез проводили с помощью набора «QuikChange II Site-Directed Mutagenesis Kit» («Agilent Technologies», США). Концентрацию клонов определяли методом ПЦР в режиме реального времени с праймерами к последовательности вектора. Для каждой мутации анализировали смеси, содержащие 1, 2, 3, 5, 10 и 30 % мутантного аллеля. Смеси с 1–5 % мутантного аллеля тестировали в трех, 10 % и 30 % – в двух повторах для двух концентраций ДНК (100 и 10000 копий в реакцию) независимо на двух приборах. Для мутации K601E дополнительно анализировали смеси, содержащие 8, 12, 15 (в трех повторах), 20 и 25 % (в двух повторах) мутантного аллеля. В качестве контроля в каждой постановке использовали клонированный фрагмент последовательности гена *BRAF* без мутаций в той же концентрации. Статистические расчеты и графические построения выполнены с помощью программы Microsoft Excel.

Апробация методики проведена на 200 образцах узловых образований щитовидной железы, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии (смывы с иглы в ТЕ-буфере – 133, соскобы клеток с традиционных цитологических препаратов – 58, пунктаты, полученные в жидкую консервирующую среду «BD Sure Path Collection Vial» («Becton Dickinson», США) – 5, интраоперационных соскобов – 2, срезов парафиновых блоков – 2. ДНК выделяли с помощью наборов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии) и «QIAmp DNA FFPE Tissue Kit» («Qiagen», Германия). Концентрацию выделенной ДНК определяли методом ПЦР в режиме реального времени с праймерами к гену β-глобина. Образцы с концентрацией более 1000 копий/мкл разводили до оптимальной (300–500 копий/мкл), образцы с низкой концентрацией тестировали в не-

Таблица 1/Table 1

Значения LOB для мутаций в 592–602 кодонах гена *BRAF*
LOB values for mutations in 592-602 codons of the *BRAF* gene

Мутация/Mutations		LOB	Мутация/Mutations		LOB
1805C>A	S602Y	2,0 %	1793 C>T	A598V	6,4 %
1803 A>T	K601N	9,7 %	1792G>A	A598T	4,5 %
1801 A>G	K601E	6,8 %	1791 A>G	L597L	2,4 %
1801_1802AA>TT	K601L	1,2 %	1790 T>C	L597P	3,6 %
1800 G>A	V600V	3,0 %	1790T>G	L597R	4,1 %
1800 G>T	V600V	2,0 %	1790T>A	L597Q	4,8 %
1799_1801 delTGA	V600_K601>E	3,4 %	1789 C>G	L597V	4,1 %
1799_1800 TG>AT	V600D	3,4 %	1789 C>T	L597L	1,8 %
1799_1800 TG>AA	V600E	3,4 %	1786 G>C	G596R	2,8 %
1799T>C	V600A	5,0 %	1786G>T	G596C	0,0 %
1799 T>A	V600E	3,4 %	1785 T>G	F595L	19,5 %
1799 T>G	V600G	2,4 %	1782 T>G	D594E	4,4 %
1798_1799 GT>AA	V600K	3,4 %	1782 T>A	D594E	7,2 %
1798_1799 GT>AG	V600R	3,4 %	1781 A>T	D594V	1,9 %
1798_1799 GT>CA	V600Q	3,4 %	1781 A>G	D594G	2,2 %
1798 G>A	V600M	1,8 %	1780 G>A	D594N	4,8 %
1798 G>T	V600L	3,2 %	1780 G>T	D594Y	7,1 %
1798 G>C	V600L	4,4 %	1780 G>C	D594H	5,5 %
1797 A>C	T599T	2,1 %	1777G>A	G593S	4,5 %
1797A>G	T599T	5,2 %	1776 A>G	I592M	4,0 %
1794 T>A	A598A	0,3 %			

Примечание: перечислены мутации, определение которых возможно с использованной последовательностью добавления нуклеотидов в реакцию пиросеквенирующего синтеза. LOB – limit of blank (наибольший сигнал, который ожидается при измерениях образца, не содержащего исследуемого материала).

Note: mutations that can be determined with the used sequence of nucleotides added to the pyrosequencing reaction are listed. LOB – limit of blank (the highest signal that expected to be found when replicates a sample containing no test material).

скольких повторах. Параллельно с биологическими образцами в каждой постановке анализировали контрольный образец ДНК человека, полученный из клеток периферической крови, не содержащий мутаций.

Верификация мутации V600_K601>E выполнена методом секвенирования по Сэнгеру с использованием реагентов и оборудования фирмы «Applied Biosystems» (США).

Результаты и обсуждение

Аналитические характеристики методики

Для оценки аналитических характеристик определяли параметры limit of blank (LOB) – наибольший сигнал, который ожидается при измерениях образца, не содержащего тестируемого материала, и limit of detection (LOD) – наименьшая концентрация тестируемого материала, которая может быть достоверно дифференцирована от значения LOB [14].

Определение LOB было проведено на клонированном фрагменте-последовательности гена *BRAF* без мутаций в количестве 100 и 10000 копий в реакцию, в 39 повторах и на 44 повторах образцов геномной ДНК человека, выделенной из клеток периферической крови, в количестве 4000 копий в реакцию. Уровень LOB для разных мутаций со-

ставлял от 0 до 19,5 % (табл. 1), для мутации V600E значение LOB составляет 3,4 %.

Уровень колебаний фона при пиросеквенировании в значительной степени зависит от типа мутации и окружающей ее нуклеотидной последовательности, особенно от наличия гомополимеров. Наибольшее значение LOB получено для мутации с.1785 T>G p.F595L, при которой третий нуклеотид в последовательности CCAAAA заменяется на C.

Значения LOD были определены для наиболее клинически значимых мутаций V600E, V600K, V600M и V600R с помощью панели разведений клонированных контролей и составили 4,2, 5, 2,4 и 5 % соответственно. При этом предел детекции не зависел от концентрации ДНК (от 100 до 10000 копий в реакцию), за исключением мутации K601E. В случае мутации V600E при тестировании проб, содержащих 3 % мутантного аллеля, все измерения попали в диапазон от 4,8 до 6,3 %, что позволяет достоверно отличать их от образцов, не содержащих мутаций (рис. 2). При оценке результатов измерений доли мутантного аллеля была обнаружена высокая корреляция между ожидаемой и измеренной долей аллеля T ($R^2=0,99$). Для мутаций V600K и V600R методика позволяет определять образцы, содержащие 2 % мутантного аллеля, для V600M – 3 %.

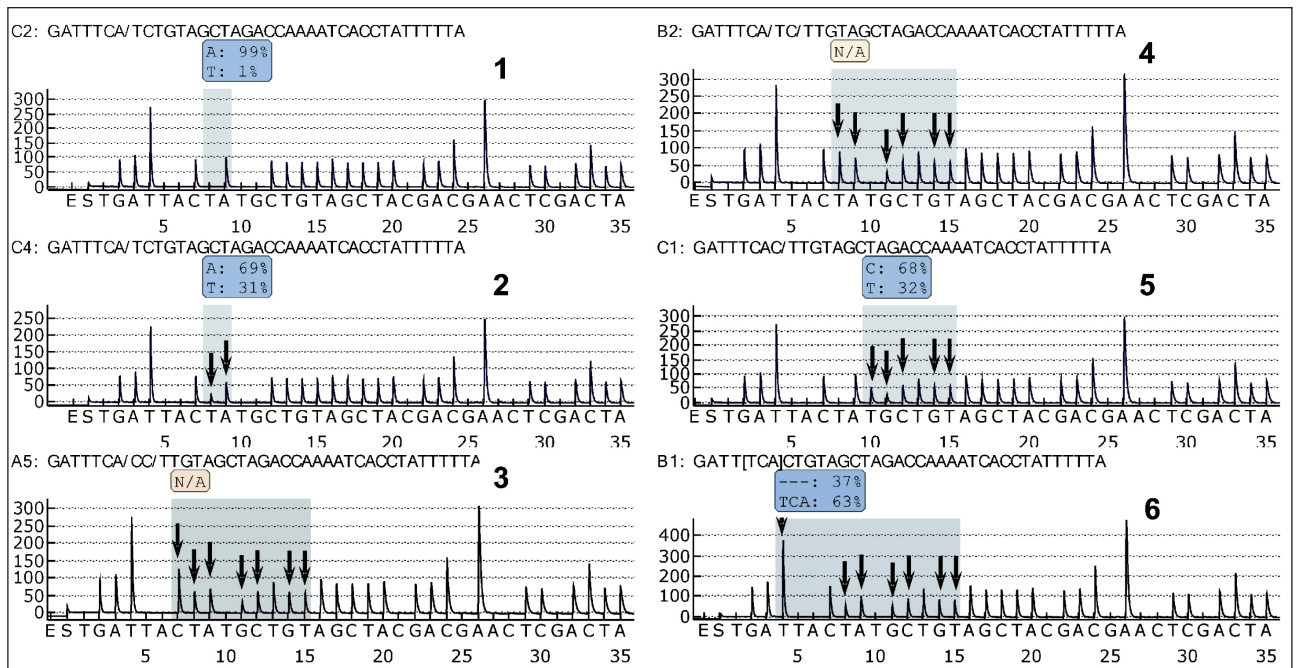


Рис. 1. Пирогаммы образцов с мутациями в гене *BRAF*. Примечания: ось абсцисс – последовательность подачи нуклеотидов в реакцию; ось ординат – уровень сигнала, детектируемый прибором. Над пирогаммами приведены нуклеотидные последовательности, используемые для анализа мутаций. Стрелкой указаны сигналы для нуклеотидов, значения которых изменяются при наличии мутации. 1 – образец без мутаций; 2 – образец с мутацией с.1799 T>A, p.V600E, 30 % мутантного аллеля; 3 – образец с мутацией с.1798_1799GT>AG, p.V600R, 30 % мутантного аллеля; 4 – образец с мутацией с.1798_1799GT>AA p.V600K, 30 % мутантного аллеля; 5 – образец с мутацией с.1798 G>A, p.V600M, 30 % мутантного аллеля; 6 – образец с мутацией с.1799_1801delTGA, p.V600_K601>E, 38 % мутантного аллеля

Fig. 1. Programs for samples with mutations in the *BRAF* gene. Notes: The abscissa axis is the sequence of nucleotides added in reaction. The ordinate axis is the signal level. The nucleotide sequences used for mutation analysis are indicated above the pyrograms. The signals for nucleotides that change in the presence of mutation are marked with arrows. 1 – sample without mutations; 2 – sample with mutation c.1799 T>A, p.V600E, 30 % of the mutant allele; 3 – sample with mutation c.1798_1799GT>AG, p.V600R, 30 % of the mutant allele; 4 – sample with mutation c.1798_1799GT>AA p.V600K, 30 % of the mutant allele; 5 – sample with mutation c.1798 G>A, p.V600M, 30 % of the mutant allele; 6 – sample with mutation C.1799_1801delTGA, P.V600_V601>E, 38 % of the mutant allele

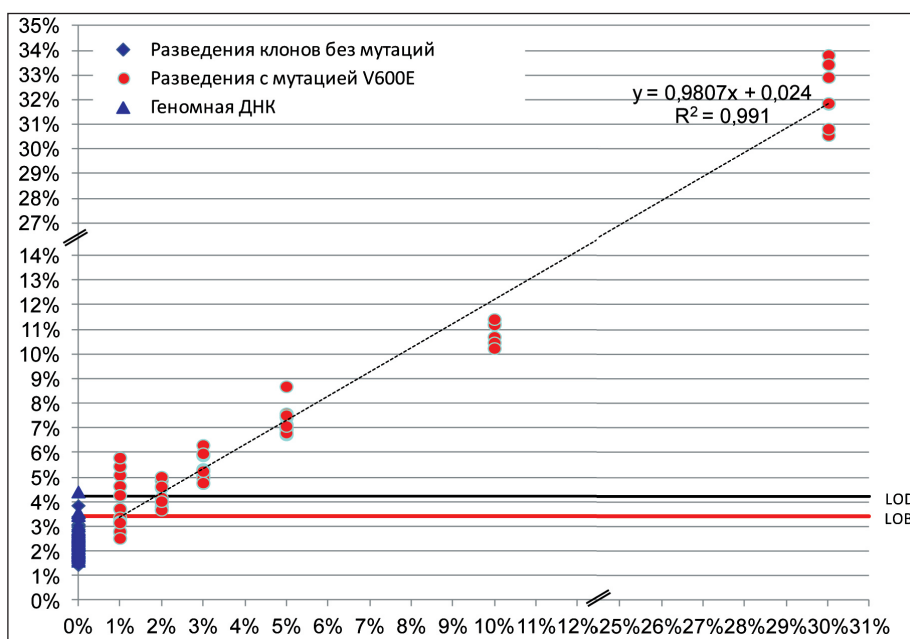


Рис. 2. Корреляция между ожидаемой и измеренной долей мутантного аллеля для мутации V600E. Примечания: ось абсцисс – доля мутантного аллеля в образце; ось ординат – измеренная доля мутантного аллеля

Fig. 2. Correlation between the expected and measured fraction of the mutant allele for the V600E mutation. Notes: The abscissa axis is the fraction of the mutant allele in the sample. The ordinate axis is the measured fraction of the mutant allele. Rhombus are clones without mutations, circles are dilutions of V600E mutation and triangles are genomic DNA

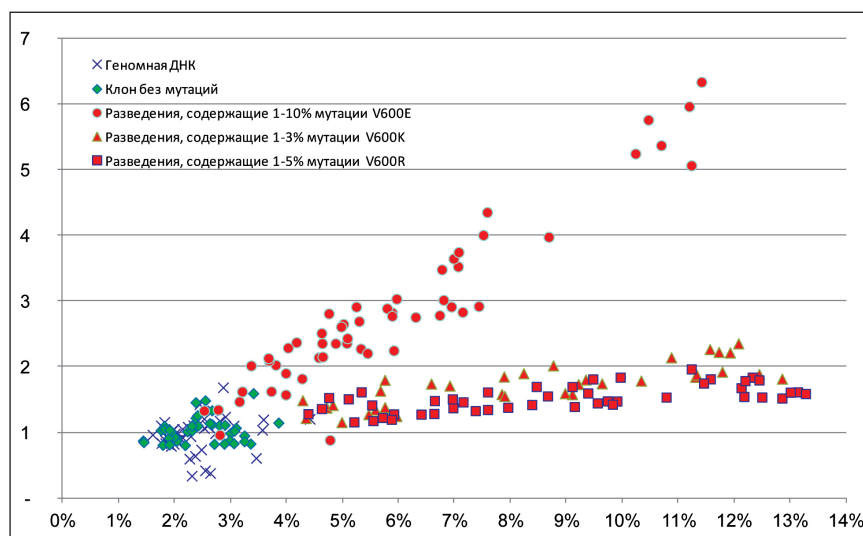


Рис. 3. Отношение сигналов в положениях T8 и G11 пирограммы в зависимости от измеренной доли мутации V600E. Примечания: ось абсцисс – измеренная доля мутации V600E; ось ординат – отношение сигналов в положениях T8 и G11 пирограммы Fig. 3. The ratio of signals in positions T8 and G11 of the program depending on the measured ratio of the V600E mutation. Notes: The abscissa axis is the measured ratio of the V600E mutation. The ordinate axis is the ratio of signals in positions T8 and G11 of the pyrogram. Crosses are genomic DNA, rhombus are clones without mutations, circles are dilutions with 1–10 % of the V600E mutation, triangles are dilutions with 1–3 % of the V600K mutation, squares are dilutions with 1–5 % of the V600R mutation

Для мутации K601E аналитические параметры определяли на разведениях с концентрацией 10000 копий в ПЦР, LOD составил 9,3 %, что позволяет выявлять 10 % мутантного аллеля. Выявление этой мутации на образцах с низкой концентрацией затруднено из-за большого разброса результатов.

В настоящее время отсутствуют утвержденные экспертными организациями рекомендации по определению доли мутантного аллеля при соматических мутациях в гене *BRAF*, однако полученные результаты демонстрируют возможность применения пиросеквенирования для определения соматических мутаций на фоне значительного избытка интактной ДНК. При необходимости существует возможность повысить чувствительность пиросеквенирования путем использования различных вариантов проведения ПЦР, например COLD-ПЦР или AS-ПЦР [13].

Клиническая апробация

Апробация методики была проведена на панели из 200 биологических образцов узловых образований щитовидной железы. Концентрация выделенной ДНК составляла от 0,3 до 38650 копий/мкл. Низкая концентрация ДНК (менее 10 копий/мкл), при которой нельзя надежно исключить ложноотрицательный результат, была получена в 43 образцах смывов с иглы и 4 образцах соскобов с цитологических препаратов. При этом в 8 (17 %) из этих проб была выявлена мутация V600E. Это позволяет в большинстве случаев использовать для определения мутаций в гене *BRAF* материал, остающийся после проведения стандартной тонкоигольной биопсии, без повторного забора, однако не позволяет исключить наличие соматических мутаций при получении отрицательного результата в образцах с низкой концентрацией ДНК.

При тестировании было обнаружено 47 образцов с мутациями, из них 45 с мутацией V600E и 1 с мутацией V600_K601>E (c.1799_1801delTGA,

COSM1133). Доля мутантного аллеля составляла 3,5–45 % для V600E и 38 % для V600_K601>E. В одном образце из-за низкой доли мутантного аллеля не удалось точно установить тип мутации в 600 кодоне (V600E, V600K или V600R). Еще в одном образце не удалось достоверно определить наличие мутации в 600 кодоне.

Так как при измеренной доле мутантного аллеля, находящейся в диапазоне от 1 до 7 %, анализ пирограмм не всегда позволяет надежно дифференцировать некоторые мутации, в частности V600E от V600K и от V600R, для подтверждения наличия мутации и точного определения ее типа в таких случаях образцы разводили до 10–20 копий в реакцию и тестировали в 10 повторях. За счет случайного разброса в количестве копий ДНК с мутацией, попавших в ПЦР, данная процедура позволила надежно подтвердить наличие мутации и определить ее тип. В частности, при анализе одного образца при первом тестировании было детектировано 3–4 % мутации V600E, при тестировании разведений в 5 повторях мутация не была обнаружена, в двух повторях выявлено 6 %, по одному повтору – 9, 10 и 14 % мутации V600E.

Удобным способом дифференцировать мутацию V600E от V600K или V600R при использовании разработанной методики является определение отношения сигналов в 8 и 10 положениях пирограммы (рис. 1). При мутациях V600K и V600R на пирограмме сигнал увеличивается в положениях T8 и G11, при V600E – только в T8, а уровень G11 не превышает колебаний уровня фона в образцах без мутаций. Это позволяет по отношению высот T8/G11 отличать V600E от V600K или V600R начиная с 5 % измеренной доли мутации V600E (рис. 3).

На момент выполнения анализа 34 из 45 пациентов с мутацией V600E был установлен диагноз папиллярного рака щитовидной железы, у одного – диагноз анапластического рака, у 7 – подозрение

на папиллярный рак, у трех больных диагноз не определен. Мутация V600_K601>E была обнаружена у пациента с подозрением на папиллярный рак или трабекулярную аденому, ранее эта мутация была описана при ряде опухолей, в том числе при папиллярном раке щитовидной железы, как приводящая к конститутивной активации BRAF [2, 15]. Мутации в 600 кодоне гена *BRAF* были выявлены у 34 из 51 пациента с установленным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы, у 8 из 20 пациентов с подозрением на рак, у 1 из 18 пациентов с атипией неясного значения, у единственного пациента с анапластическим раком и у 3 из 43 пациентов без установленного диагноза. У 23 пациентов с доброкачественными образованиями и 44 с фолликулярными опухолями мутации обнаружены не были.

Заключение

Разработана методика на основе технологии пиросеквенирования, позволяющая определять нуклеотидную последовательность 592–601 кодонов гена *BRAF*. Методика может быть использована для выявления клинически значимых соматиче-

ских мутаций в этом участке в количественном формате. Методика обеспечивает достаточную чувствительность для выявления частых мутаций в 600 кодоне и позволяет определять редкие мутации в секвенируемом фрагменте. Разработан алгоритм анализа для дифференцировки мутаций в 600 кодоне на основе соотношения высот пиков на пираграмме. Исползованный подход может быть применен для определения мутаций во фрагментах ДНК сопоставимой длины для других онкогенов. Выделение ДНК из образцов, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии, в большинстве случаев обеспечивало концентрацию ДНК, достаточную для проведения анализа, что позволяет использовать разработанную методику в комплексе с цитологическим анализом без дополнительного инвазивного вмешательства. Планируется расширенная апробация методики. Выявление мутаций в гене *BRAF* может быть использовано для уточнения диагноза при неопределенном результате цитологического заключения тонкоигольной биопсии узловых образований щитовидной железы, определения объема операции и оценки послеоперационного риска.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zaman A., Wu W., Bivona T.G. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. *Cancers* (Basel). 2019; 11(8): 1197. doi: 10.3390/cancers11081197.
2. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., Sondka Z., Beare D.M., Bindal N., Boutselakis H., Cole C.G., Creatore C., Dawson E., Fish P., Harsha B., Hathaway C., Jupp S.C., Kok C.Y., Noble K., Ponting L., Ramshaw C.C., Rye C.E., Speedy H.E., Stefancsik R., Thompson S.L., Wang S., Ward S., Campbell P.J., Forbes S.A. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D941–D947. doi: 10.1093/nar/ky1015.
3. Dumaz N., Jouenne F., Delyon J., Mourah S., Bensussan A., Lebbé C. Atypical BRAF and NRAS Mutations in Mucosal Melanoma. *Cancers* (Basel). 2019 Aug 8; 11(8): 1133. doi: 10.3390/cancers11081133.
4. Ducreux M., Chamseddine A., Laurent-Puig P., Smolenschi C., Hollebecque A., Dartigues P., Samailin E., Boige V., Malka D., Gelli M. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019 Jun 18; 11: 1758835919856494. doi: 10.1177/1758835919856494.
5. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017 Nov; 27(11): 1341–1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
6. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Подвязников С.О., Алымов Ю.В., Поляков А.П., Фадеев В.В., Болотин М.В., Севрюков Ф.Е., Крылов В.В., Феденко А.А., Болотина Л.В., Жаров А.А., Фалалеева Н.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Клинические рекомендации: Дифференцированный рак щитовидной железы. 2020. 47 с. [Интернет]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/977> (дата обращения: 20.10.2020). [Beltsevich D.G., Mudunov A.M., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Podvyaznikov S.O., Alymov Yu.V., Polyakov A.P., Fadeev V.V., Bolotin M.V., Sevryukov F.E., Krylov V.V., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Zharov A.A., Falaleeva N.A., Filonenko E.V., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Zh.V., Gevorkyan T.G. Clinical Guidelines: Differentiated Thyroid Cancer. 2020. 47 p. [Internet]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/977> (cited: 20.10.2020). (in Russian)].
7. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., Grubbs E.G., Miller B.S., Shen W., Angelos P., Chen H., Doherty G.M., Fahey T.J.3rd, Kebebew E., Livolsi V.A., Perrier N.D., Sipos J.A., Sosa J.A., Steward D., Tufano R.P., McHenry C.R., Carty S.E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020 Mar; 271(3): e21–e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
8. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
9. Poller D.N., Glaysher S. Molecular pathology and thyroid FNA. *Cytopathology.* 2017 Dec; 28(6): 475–481. doi: 10.1111/cyt.12492.
10. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., Шипулин Г.А. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. Справочник заведующего КДЛ. 2016; 5: 33–42. [Mironov K.O., Dunaeva E.A., Dribnokhodova O.P., Shipulin G.A. Using genetic analysis system based on pyrosequencing method. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2016; 5: 33–42. (in Russian)].
11. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Субботина Т.Е., Баимакова Е.Е., Ольховский И.А., Шипулин Г.А. Количественное определение мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 59(11): 60–63. [Dunaeva E.A., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P., Subbotina T.N., Bashmakova E.E., Olkhovskii I.A., Shipulin G.A. The quantitative testing of V617F mutation in gene JAK2 using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 59 (11): 60–63. (in Russian)].
12. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Маркелов М.П., Войцеховская Я.А., Демидова И.А., Баринов А.А., Шипулин Г.А. Выявление активирующих соматических мутаций в гене KRAS методом пиросеквенирования. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 6: 49–51. [Dribnokhodova O.P., Mironov K.O., Dunaeva E.A., Demidova I.A., Barinov A.A., Voicievskaya I.A., Markelov M.L., Shipulin G.A. The detection of activating somatic mutations in gene KRAS using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 6: 49–51. (in Russian)].
13. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Субботина Т.Н., Ольховский И.А., Шипулин Г.А. Разработка и сравнительная апробация методик для повышения чувствительности определения мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (2): 125–128. [Dunaeva E.A., Mironov K.O., Subbotina T.N., Olkhovsky I.A., Shipulin G.A. The development and comparative approbation of methods of increasing sensitivity of detection of mutation V617F in gene JAK2 by pyrosequencing. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 62 (2): 125–128. (in Russian)].
14. Armbruster D.A., Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev.* 2008 Aug; 29 Suppl 1(Suppl 1): S49–52.
15. Hou P., Liu D., Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle.* 2007 Feb 1; 6(3): 377–9. doi: 10.4161/cc.6.3.3818.

Поступила/Received 14.10.2020

Принята в печать/Accepted 09.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дрибноходова Ольга Павловна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). E-mail: dribnokhodova@cmd.su. SPIN-код: 8513-7531. Researcher ID (WOS): I-4645-2014. Author ID (Scopus): 16401348800. ORCID: 0000-0003-4918-4907.

Дунаева Елена Алексеевна, научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5866-8568. Researcher ID (WOS): I-4590-2014. Author ID (Scopus): 55989868900. ORCID: 0000-0002-4477-8506.

Лешкина Гульнара Витальевна, биолог подразделения молекулярных методов диагностики, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1198-4116.

Ярыгина Екатерина Андреевна, младший научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1410-8094. ORCID: 0000-0003-3741-2474.

Бухарина Анна Юрьевна, лаборант-исследователь подразделения молекулярных методов диагностики, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7308-9565. Researcher ID (WOS): AAX-5415-2020. ORCID: 0000-0002-6892-3595.

Войцеховская Яна Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной группы геномной инженерии и биотехнологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9539-9800. Author ID (Scopus): 57215740100.

Борисова Эльза Валериевна, врач клинико-диагностической лаборатории, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия).

Бормотова Светлана Константиновна, врач клинико-диагностической лаборатории, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5950-9018.

Дауд Антонина Игоревна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, иностранное консультативное унитарное предприятие «МедАрт» (г. Минск, Республика Беларусь). Researcher ID (WOS): AAX-7658-2020.

Хлявич Виталий Николаевич, врач УЗ-диагностики, онколог, иностранное консультативное унитарное предприятие «МедАрт» (г. Минск, Республика Беларусь).

Мионов Константин Олегович, доктор медицинских наук, руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2706-5561. Researcher ID (WOS): I-4912-2014. Author ID (Scopus): 24172492700. ORCID: 0000-0001-8207-9215.

ВКЛАД АВТОРОВ

Дрибноходова Ольга Павловна: разработка концепции и планирование научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Дунаева Елена Алексеевна: сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Лешкина Гульнара Витальевна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Ярыгина Екатерина Андреевна: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Бухарина Анна Юрьевна: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Войцеховская Яна Александровна: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Борисова Эльза Валериевна: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Бормотова Светлана Константиновна: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Дауд Антонина Игоревна: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Хлявич Виталий Николаевич: сбор и обработка данных, критический пересмотр рукописи.

Мионов Константин Олегович: общее руководство, разработка концепции научной работы, анализ и статистическая обработка результатов, редактирование и критический пересмотр рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Dribnokhodova, PhD, Researcher of Scientific Group for Development of New Methods of Genetic Polymorphisms Detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). E-mail: dribnokhodova@cmd.su. Researcher ID (WOS): I-4645-2014. Author ID (Scopus): 16401348800. ORCID: 0000-0003-4918-4907.

Elena A. Dunaeva, Researcher of Scientific Group for Development of New Methods of Genetic Polymorphisms Detections, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-4590-2014. Author ID (Scopus): 55989868900. ORCID: 0000-0002-4477-8506.

Gulnara V. Leshkina, Biologist of the Molecular Diagnostic Methods Department, Central research institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia).

Ekaterina A. Yarygina, Junior Researcher of Scientific Group for Development of New Methods of Genetic Polymorphisms Detection, Central Research institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3741-2474.

Anna Yu. Bukharina, Laboratory Researcher Assistant of the Molecular Diagnostic Methods Department, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAX-5415-2020. ORCID: 0000-0002-6892-3595.

Yana A. Voiciehovskaya, PhD, Researcher of the Scientific Group of Genetic Engineering and Biotechnology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57215740100.

Elza V. Borisova, Physician of Clinical Diagnostic Laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia).

Svetlana K. Bormotova, Physician of Clinical Diagnostic Laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5950-9018.

Antonina I. Daoud, MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Foreign unitary consultancy enterprise «MedArt» (Minsk, Republic of Belarus). Researcher ID (WOS): AAX-7658-2020.

Vitaly N. Khlavich, Ultrasound Diagnostic Physician, Oncologist, Foreign unitary consultancy enterprise «MedArt» (Minsk, Republic of Belarus).

Konstantin O. Mironov, PhD, DSc, Head of Scientific Group for Development of New Methods of Genetic Polymorphisms Detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-4912-2014. Author ID (Scopus): 24172492700. ORCID: 0000-0001-8207-9215.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga P. Dribnokhodova: study design, data collection and analysis, statistical analysis, writing of the manuscript.

Elena A. Dunaeva: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Gulnara V. Leshkina: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Ekaterina A. Yarygina: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Anna Yu. Bukharina: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Yana A. Voiciehovskaya: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Elza V. Borisova: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Svetlana K. Bormotova: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Antonina I. Daoud: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Vitaly N. Khlavich: data collection and analysis, critical revision of the manuscript.

Konstantin O. Mironov: general supervision, study conception, study analysis, text editing, critical revision and final approval of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кит О.И., Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Гончарова А.С., Ткачев С.Ю., Протасова Т.П., Лукбанова Е.А., Миндарь М.В. Влияние односторонней перевязки седалищного нерва на состояние крыс-опухоленосителей с особенностями системной регуляции. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 84–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-84-92

For citation: Kit O.I., Zhukova G.V., Shikhlyarova A.I., Goncharova A.S., Tkachev S.Yu., Protasova T.P., Lukbanova E.A., Mindar M.V. Influence of unilateral sciatic nerve ligation on the tumor-bearing rats with the features of systemic regulation. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 84–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-84-92

ВЛИЯНИЕ ОДНОСТОРОННЕЙ ПЕРЕВЯЗКИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА НА СОСТОЯНИЕ КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ С ОСОБЕННОСТЯМИ СИСТЕМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

О.И. Кит, Г.В. Жукова, А.И. Шихлярова, А.С. Гончарова, С.Ю. Ткачев, Т.П. Протасова, Е.А. Лукбанова, М.В. Миндарь

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 Линия, 63. E-mail: galya_57@mail.ru

Аннотация

В связи с актуальностью вопроса о факторах, модифицирующих опухолевый процесс, изучали влияние односторонней перевязки седалищного нерва на рост перевивной карциномы Герена и продолжительность жизни белых беспородных крыс одного возраста, имевших отличия в адаптационном статусе и темпах старения. **Целью исследования** явилось изучение влияния односторонней перевязки седалищного нерва на рост перевивной опухоли и продолжительность жизни экспериментальных животных, имеющих отличия в адаптационном статусе и темпах старения. **Материал и методы.** Оценивали двигательную активность (тест «открытое поле»), характер и напряженность общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) по Гаркави–Квакиной–Уколовой, динамику размеров опухоли и продолжительность жизни животных после трансплантации карциномы Герена. **Результаты.** Влияние односторонней перевязки седалищного нерва отличалось от однонаправленных негативных эффектов, известных у животных-опухоленосителей при двухсторонней перевязке седалищного нерва. В группах с односторонней перевязкой седалищного нерва и ложной операцией более чем у 40 % животных отмечено увеличение продолжительности жизни по сравнению с максимальным показателем в контрольной группе. При этом в большинстве наблюдений скорость роста опухоли была сходной с показателями в контрольной группе или даже их превышала (более 25 % случаев). Временное торможение роста опухоли наблюдалось только у отдельных животных. Не выявлена зависимость исследованных показателей от степени снижения двигательной активности животных через 4 нед после перевязки нерва. Отмечена связь продолжительности жизни животных с изменениями характеристик АР. Показано выраженное негативное влияние повышенных темпов старения, оцениваемых по весу животных, на развитие опухоли и продолжительность жизни, но не в случаях перевязки седалищного нерва. Односторонняя перевязка седалищного нерва оказывала разнонаправленное влияние на рост опухоли и на продолжительность жизни у крыс с разными темпами старения. Можно предположить зависимость этого влияния от индивидуальной болевой чувствительности и индивидуальных особенностей системной регуляции животных-опухоленосителей. **Заключение.** Полученные результаты отражают сложную связь между процессами, обусловленными хронической болью, онкогенезом, старением и особенностями нейроэндокринной и иммунной регуляции. Нуждается в выяснении вопрос о причинах сохранения жизнеспособности животными, перенесшими операцию и перевязку седалищного нерва, при достижении опухолями крупных размеров, превышавших показатель в группе контроля.

Ключевые слова: перевязка седалищного нерва, боль, рост опухоли, продолжительность жизни, общие неспецифические адаптационные реакции организма.

INFLUENCE OF UNILATERAL SCIATIC NERVE LIGATION ON THE TUMOR-BEARING RATS WITH THE FEATURES OF SYSTEMIC REGULATION

O.I. Kit, G.V. Zhukova, A.I. Shikhlyarova, A.S. Goncharova, S.Yu. Tkachev, T.P. Protasova, E.A. Lukbanova, M.V. Mindar

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Line Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: galya_57@mail.ru

Abstract

The issue of factors that modify the tumor process stays relevant. The effect of unilateral sciatic nerve ligation on the growth of Guerin's transplantable carcinoma and the lifespan of white outbred rats of the same age, which differed in adaptation status and aging rates, was studied. **Material and Methods.** The motor activity (open field test), the character and tension of the general nonspecific adaptational reactions of the body (AR) according to Garkavi-Kvakina-Ukolova, the dynamics of tumor sizes and the lifespan of rats after Guerin's carcinoma transplantation were evaluated. **Results.** The effect of unilateral sciatic nerve ligation differed from the unidirectional negative effects known in tumor-bearing animals after bilateral ligation of the sciatic nerve. In groups with unilateral ligation of the sciatic nerve and a false operation, more than 40 % of animals showed an increase in lifespan compared with the maximum lifespan in the control group. At the same time, in the most cases, the tumor growth rate was similar to the control indicators or exceeded them (more 25 % of cases). A temporary inhibition of tumor growth was observed only in individual animals. There was no direct relationship between tumor growth or lifespan and the degree of decrease in the motor activity of animals 4 weeks after nerve ligation. A correlation between the changes in the ARs and lifespans of animals and, to a lesser extent, the dynamics of tumor growth was observed. The distinct negative effect of increased aging rate, measured by animal weight, on tumor development and lifespan in studied rats was shown, but not in the cases of sciatic nerve ligation. Unilateral sciatic nerve ligation had a multidirectional effect on tumor growth and lifespan in rats with different rates of aging, depending, probably, on the individual pain sensitivity and the individual features of systemic regulation of tumor-bearing animals. **Conclusion.** The results reflect the complex relationship between processes associated with chronic pain, oncogenesis, aging and features of neuroendocrine and immune regulation of experimental animals. The question of the reasons for the preservation of viability in animals that underwent surgery and ligation of the sciatic nerve, when the tumors reach large sizes, exceeding this indicator in the control group, needs to be clarified.

Key words: sciatic nerve ligation, pain, tumor process, lifespan, general nonspecific adaptational reactions of the body.

Введение

Увеличение с возрастом распространенности онкологических заболеваний, а также патологий, сопровождающихся болевым синдромом, определяет актуальность изучения влияния хронической боли на опухолевый процесс и состояние организма при одновременном выявлении факторов, модулирующих такое влияние. Известно, что развитие болевого синдрома имеет многоуровневый характер и связано с изменениями в центральных и периферических структурах нейроэндокринной и иммунной систем [1–3]. При этом результат болевого воздействия, как и воздействия любой другой модальности, должен зависеть от интенсивности действующего фактора и состояния нейроэндокринной регуляции [4, 5].

Целью исследования явилось изучение влияния односторонней перевязки седалищного нерва на рост перевивной опухоли и продолжительность жизни экспериментальных животных, имеющих отличия в адаптационном статусе и темпах старения.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 29 белых беспородных крысах-самцах одинакового возраста, который к началу эксперимента составил 6 мес. В основную группу вошли 16 животных, у которых производили одностороннюю перевязку седалищного нерва (ПСН) по G.J. Bennet [6]. Ложной операции, включавшей выделение и кратковременную фиксацию нерва (в течение 10 с) без его перевязки, были подвергнуты 7 самцов. Контрольную группу без хирургического вмешательства составили 6 животных. Через 4 нед после операции крысам всех трех групп проводили трансплантацию карциномы Герена в стандартном режиме путем подкожного введения в боковую поверхность задней части спины взвеси в объеме 0,5 мл, содержащей физиологический раствор и 0,3 мл клеточной массы. В течение последующих 2 мес оценивали динамику роста опухоли, рассчитывая ее объем по формуле Шрека для эллипсоидов. Продолжительность жизни животных определяли со дня трансплантации

опухоли. При проведении исследований соблюдали международные правила гуманного обращения с лабораторными животными.

Перед началом эксперимента и на его этапах определяли двигательную активность животных с помощью теста «открытое поле» [7]. Для этого использовали компьютеризированную установку «Открытое поле» TS0501 типа «ринг» (ООО «НПК Открытая Наука», г. Красногорск). Различные элементы двигательной активности фиксировали в течение 5 мин. Оценивали горизонтальную и вертикальную двигательную активность в целом, вычисляя показатель общей двигательной активности животных как сумму числа пересечений квадратов в центре, числа пересечений квадратов во второй трети площади поля, числа пересечений квадратов на периферии, а также количества стоек с опорой на стену и стоек без опоры на стену. При этом отмеченные до начала эксперимента значения показателя общей двигательной активности учитывали при распределении животных по группам для обеспечения межгруппового сходства в относительном числе крыс с «высокими», «умеренными» и «низкими» значениями показателя.

Изучение адаптационного статуса подопытных крыс проводили с помощью гематологических показателей характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) [4, 8]. Цитологический анализ крови проводили раз в неделю с помощью гемоанализатора «Exigo EOS vet» (Boule Medical A.B., Швеция). Наблюдение за экспериментальными животными осуществляли в течение 4 нед до трансплантации карциномы Герена и 2 мес после перевивки опухоли вплоть до гибели последнего животного.

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартный пакет программ «Statistica 6». Для описания и оценки межгрупповых и внутригрупповых различий применяли коэффициент вариации (CV), критерии Вилкоксона–Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента (для сравнения долей).

Результаты и обсуждение

Изучение поведения животных с помощью теста «открытое поле» до начала эксперимента позволило выделить три диапазона значения показателя общей двигательной активности, соответствовавших низкому (13–15), среднему (40–74) и высокому (88–110) уровням. Соотношение числа животных с разным уровнем двигательной активности составило 5:15:9. Показатели, полученные через 4 нед после операции, накануне трансплантации опухоли, свидетельствовали об отсутствии заметного изменения двигательной активности в контрольных группах и снижении показателя (до 2–6 раз в большинстве случаев) у крыс с ПСН по сравнению с уровнем их двигательной активности до операции ($p < 0,001$). При этом не было выявлено

особенностей в степени снижения данного показателя у животных с разным уровнем двигательной активности. Выраженное снижение показателя двигательной активности в основной группе могло указывать на развитие хронического нейрогенного болевого синдрома, обусловленного ПСН.

Изучение динамики злокачественного роста в экспериментальных группах позволило выявить изменения, вызванные хирургическим вмешательством и ПСН. Через 2 нед после трансплантации опухоли, до начала гибели животных, при сходстве минимальных размеров опухолей в исследованных группах было отмечено увеличение диапазона значений объема карциномы Герена у животных в группах с ПСН и с ложной операцией в 1,5 раза по сравнению с диапазоном значений этого показателя в контрольной группе (табл. 1). При этом величина коэффициентов вариации размеров опухоли во всех группах превышала 33 %, что свидетельствовало о неоднородности соответствующих выборок и, очевидно, отражало внутригрупповые различия в темпах роста карциномы Герена на рассматриваемом этапе. Если у животных, подвергнутых ложной операции и ПСН, такую особенность роста можно было бы связать с индивидуальными реакциями организма на проведенные вмешательства, то в отношении крыс контрольной группы вопрос о возможных причинах такой «неравномерности» развития опухоли оставался без ответа.

Через 3,5 нед после перевивки и спустя несколько дней после первых случаев гибели животных в группе с ПСН наблюдалось еще более выраженное увеличение диапазона размеров опухоли (в 2,4 раза) по сравнению с показателем в контрольной группе. Это было обусловлено как случаями более быстрого, так и случаями более медленного по сравнению с отмеченным в контрольной группе роста карциномы Герена. Именно у животных с ПСН на рассматриваемом этапе встречались опухоли минимального (20 см^3) и максимального (93 см^3) размеров (табл. 1). В группе животных с ложной операцией минимальный размер опухоли (21 см^3) практически совпадал с этим показателем при ПСН, а максимальный размер был таким же, как в контрольной группе, то есть заметно ниже (в 1,4 раза), чем при ПСН. На рассматриваемом этапе значения коэффициентов вариации объема опухоли в исследованных группах (≥ 33 %) свидетельствовали о неоднородности показателя у животных с ПСН и ложной операцией, тогда как значение коэффициента вариации в контрольной группе опустилось несколько ниже критического значения (табл. 1).

Спустя 4,5 нед после трансплантации, после дальнейшей гибели животных диапазон изменения размеров опухолей и значения коэффициента вариации в контрольной группе значительно снизились по сравнению с предыдущим этапом – с 28 до 10 %. При этом в двух других группах, напротив, размах вариации заметно увеличился, и

вариабельность объема карциномы Герена оставалась высокой (табл. 1). У значительной части прооперированных крыс темпы роста опухоли были выше, чем в контроле, не менее чем у 30 % животных групп с ложной операцией и с ПСН размеры карциномы Герена превышали 100 см³, тогда как в контрольной группе такие случаи не наблюдались (табл. 1). В то же время у отдельных прооперированных животных (по 2 случая в группе с ложной операцией и группе с ПСН) отмечено торможение роста опухоли, что выражалось в снижении объема карциномы Герена более чем в 1,5 раза по сравнению с минимальными размерами опухоли в контрольной группе (табл. 1).

Минимальная и максимальная продолжительности жизни самцов контрольной группы состави-

ли соответственно 20 и 38 дней. При этом размеры карциномы Герена накануне гибели животных варьировали в широком диапазоне (от 26 до 117 см³), демонстрируя высокую вариабельность указанного показателя (CV – 43 %). Высокой вариабельностью отличались размеры опухолей накануне гибели животных в группах с ложной операцией и с ПСН, CV – 40 и 37 %. При этом размах вариации данного показателя в этих группах в 1,2 и 1,6 раза превышал диапазон контрольных значений, а максимальные размеры карциномы Герена в 1,3 и 1,5 раза были выше максимальных значений в контрольной группе (табл. 1).

Обращал на себя внимание неоднозначный характер связи темпов роста опухоли и продолжительности жизни прооперированных животных.

Таблица 1/Table 1

Особенности роста карциномы Герена и продолжительность жизни крыс-опухоленосителей при односторонней перевязке седалищного нерва и ложной операции
Features of the Guerin's carcinoma growth and the lifespan of tumor-bearing rats with unilateral sciatic nerve ligation and false operation

Показатели/Группы Indicators/Groups			Контроль/ Control (n=6)	Ложная опера- ция/ False operation (n=7)	ПСН/SNL (n=16)
2 нед после транс- плантации опухоли/ 2 weeks after tumor transplantation	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	16 (12–28)	24 (12–36)	25 (12–37)
		± m, см ³ :	20,0 ± 3,2	19,1 ± 3,3	24,5 ± 2,1
		CV, %	39	45	34
		Павшие животные/Mortality	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
3,5 нед после транс- плантации опухоли/ 3.5 weeks after tumor transplantation	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	30 (37–67)	46 (21–67)	73 (20–93)
		± m, см ³ :	53,6 ± 7,5	35,7 ± 9,4	56,2 ± 5,2
		CV	28 %	59 %	33 %
		Павшие животные/ Mortality	17 (1)	14 (1)	12 (2)
4,5 нед после транс- плантации опухоли/ 4.5 weeks after tumor transplantation	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	16 (79–95)	102 (36–138)	91 (48–139)
		± m, см ³ :	86,7 ± 4,9	82,3 ± 17,4	98,7 ± 11,2
		CV	10 %	47 %	32 %
	Животные с опухолями объемом более 100 см ³ / Animals with a tumor size of more than 100 cm ³		0	2 (33 %)•	3 (33 %)•
Накануне гибели/ On the eve of death		Павшие животные/Mortality	2 (33 %)	1 (14 %)••	7 (44 %)
	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	91 (26–117)	120 (30–150)	144 (36–180)
		± m, см ³ :	77,5 ± 22,2	109,0 ± 21,6	106,0 ± 10,1
		CV	43 %	40 %	37 %
Продолжительность жизни после трансплантации опухоли, сут/ Lifespan after tumor transplantation, days	Животные с опухолями объемом более 100 см ³ / Animals with a tumor size of more than 100 cm ³		1 (17 %)	4 (57 %)•	11 (69 %)•
Животные с продолжительностью жизни более 38 сут/ Animals with a lifespan of more than 38 days			0	3 (43 %)•	7 (44 %)•

Примечания: ПСН – перевязка седалищного нерва; CV – коэффициент вариации; • – значимые различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05); • – значимые различия по сравнению с группой ПСН (p<0,05–0,01). Критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента (сравнение долей).

Notes: SNL – sciatic nerve ligation; CV – the coefficient of variation; • – it differs from the values in the control group (p <0.05); • – it differs from the values in the SNL group (p<0.05–0.01); Wilcoxon–Mann–Whitney test, Student's t-test (comparison of shares).

Так, несмотря на случаи ускорения роста опухоли при ПСН и ложной операции, более чем у 40 % животных этих групп наблюдалось увеличение продолжительности жизни относительно максимального значения этого показателя в группе контроля (38 дней) – до 40–64 дней от трансплантации опухоли (табл. 1). Таким образом, в группах с ПСН и ложной операцией гибель некоторых животных наступала в более поздние сроки и при более значительных размерах карциномы, чем у крыс, не подвергавшихся оперативному вмешательству и перевязке седалищного нерва.

Полученный результат отличался от описанного другими авторами эффекта двусторонней перевязки седалищного нерва у мышей-самок линии C57BL/6 с перевивной меланомой B16/F10, заключавшегося в ускорении злокачественного роста и метастазирования, а также в снижении продолжительности жизни животных [9]. Очевидно, болевое воздействие при односторонней ПСН было существенно слабее, чем при двусторонней ПСН. Можно предположить, что в ряде случаев, обусловленных индивидуальной чувствительностью и особенностями системной регуляции, когда одностороннее хирургическое вмешательство и ПСН не достигали интенсивности стрессогенных факторов, имела место некоторая активизация регуляторных процессов. Это приводило к ослаблению системного повреждающего влияния опухоли на организм и даже у отдельных животных

могло вызвать мобилизацию противоопухолевых механизмов, проявившуюся в торможении роста карциномы Герена. На правочерность данного предположения указывает обнаруженная связь между динамикой адаптационного статуса перед перевивкой карциномы Герена и последующим развитием опухоли и продолжительностью жизни крыс-опухоленосителей (табл. 2).

Так, случаи перехода напряженных антистрессорных АР спокойной и повышенной активации в АР стресс при снижении уровня гемоглобина более чем на 10 % накануне трансплантации опухоли в дальнейшем характеризовались низкой продолжительностью жизни (20–33 дня) при умеренных или быстрых темпах роста опухоли. Животные, у которых по гематологическим показателям было отмечено улучшение характеристик АР при высоком уровне гемоглобина (174 г/л и более), в дальнейшем отличались продолжительностью жизни, превышавшей максимальное значение этого показателя в группе контроля (табл. 2). При этом темпы роста опухоли у таких крыс могли не отличаться от показателей у животных с низкой продолжительностью жизни. В наиболее благоприятных случаях, при торможении роста карциномы Герена, в период до трансплантации опухоли, наблюдалось развитие стойкой АР повышенной активации с наименее выраженными признаками напряженности и наиболее высоким уровнем лимфоцитов (до 80 %). У таких животных отмечено

Таблица 2/Table 2

Изменение характеристик общих неспецифических адаптационных реакций организма до трансплантации карциномы Герена у крыс групп с ложной операцией и перевязкой седалищного нерва, отличавшихся продолжительностью жизни и динамикой опухолевого процесса

Changes in the characteristics of general nonspecific adaptive reactions of the body before the transplantation of Guerin's carcinoma in rats of groups with a false operation and sciatic nerve ligation, differing in lifespan and dynamics of tumor size

Изменение продолжительности жизни (ПЖ) и особенности развития опухоли/ Change of lifespan and features of tumor development	Характеристики АР/ AR characteristics	Динамика уровня гемоглобина в крови/ Dynamics of hemoglobin level
Снижение ПЖ при быстром или умеренном росте опухоли/Reduction of the lifespan with rapid or moderate tumor growth	Напряженные СА/ПА (моноцитоз)→Стр/ Tensioned CA/EA (monocytosis)→Stress	Снижение на 11–14 %/ Decrease by 11–14 %
Увеличение ПЖ при быстром или умеренном росте опухоли/ Increase in the lifespan with rapid or moderate tumor growth	Улучшение характеристик АР: снижение выраженности признаков напряженности, случаи перехода Тр в ПА/Improving the characteristics of AR: reducing the severity of signs of tension, cases of transition TR to EA	Преимущественно высокий/ Mostly high level
Увеличение ПЖ при торможении роста опухоли/ The increase in the lifespan because of the inhibition of tumor growth	Стойкая ПА при относительном числе лимфоцитов до 80 % Stable EA with relative number of lymphocytes up to 80 %	Снижение на 5–7 % при исходном уровне более 170 г/л ■ Decrease by 5–7 % at the initial level of more than 170 g/l ■

Примечания: ПЖ – продолжительность жизни; АР – общие неспецифические адаптационные реакции, СА – АР спокойной активации, ПА – АР повышенной активации, Тр – АР тренировки, Стр – АР стресс; ■ – отличается от значений, отмеченных при снижении ПЖ ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

Notes: AR – general non-specific adaptational reactions, CA – AR of calm activation, EA – AR of elevated activation, TR – AR of training, stress – AR stress; ■ – it differs from the values marked in the cases of decrease in lifespan ($p < 0.05$, Student's t-Test).

незначительное (до 7 %) уменьшение исходно высокого уровня гемоглобина перед перевивкой опухоли, менее выраженное по сравнению со снижением этого показателя у крыс с минимальной продолжительностью жизни (табл. 2).

Представлял интерес вопрос о причинах весьма значительной вариабельности исследованных показателей у подопытных животных. При анализе индивидуальных характеристик крыс-опухоленосителей до начала эксперимента была отмечена выраженная внутригрупповая разница в массе тела. Несмотря на близкие (в пределах 1 мес) сроки рождения животных, по достижении ими возраста 6 мес проявились четкие различия в размерах и массе тела крыс-самцов. Таким образом, в каждой из групп можно выделить две подгруппы животных. Подгруппа 1 включала особей весом 300–340 г, в подгруппу 2 вошли более крупные животные – весом 390–480 г. При этом в состав подгруппы 1 входило 3–9 крыс, в состав подгруппы 2 – 3–7 животных. Известно, что у крыс рост тела при прочих равных условиях может отражать темпы старения животных [10, 11]. Различия в темпах старения, обусловленное особенностями системной регуляции и метаболизма [11–13], могло оказать влияние на состояние организма и динамику злокачественного процесса. Справедливость этого предположения подтверждена результатами сравнения исследованных показателей у крыс разных подгрупп. В табл. 3 представлены сведения о внутригрупповых различиях продолжительности

жизни и размеров карциномы Герена через 2 нед после трансплантации опухоли – до начала гибели животных в исследованных группах.

В контрольной группе и группе с ложной операцией особи с разными темпами старения отличались по исследованным показателям. В контрольной группе продолжительность жизни крыс подгруппы 2 была на 17–85 % меньше минимальной ПЖ в подгруппе 1. При этом спустя 2 нед после трансплантации карциномы Герена, размеры опухоли у крыс подгруппы 2 были почти в 2 раза больше, чем в подгруппе 1 (табл. 3). Аналогичное соотношение отмечено и в группе с ложной операцией. У этих животных различия в продолжительности жизни оказались еще более выраженными (табл. 3). Крысы подгруппы 1 отличались максимальной продолжительностью жизни (до 64 сут), а также снижением размеров карциномы Герена в 1,9 раза по сравнению с подгруппой 2 (табл. 3). Таким образом, соотношение размеров опухоли и продолжительности жизни у животных подгрупп 1 и 2 в обеих рассматриваемых группах указывало на снижение противоопухолевой резистентности организма у крыс с повышенными темпами старения.

Иная картина наблюдалась у животных с ПСН, у которых значения рассматриваемых показателей в разных подгруппах в значительной степени «перекрывались» (табл. 3). Кроме того, в данной группе крысы подгруппы 1 отличались высокой вариабельностью размеров опухоли (CV 36 %),

Таблица 3/Table 3

Размеры карциномы Герена через 2 нед после трансплантации опухоли и продолжительность жизни у крыс исследованных групп с разными темпами старения

The size of Guerin's carcinoma 2 weeks after tumor transplantation and lifespan in rats of the studied groups with different aging rates

Группы/ Groups	Подгруппы/ Subgroups	Размеры опухоли через 2 нед после ее трансплантации Tumor size 2 weeks after transplantation		Продолжительность жизни после трансплантации опухоли (диапазон значений), сут/ Lifespan after tumor transplantation, (range of values), days
		± m, cm ³	CV	
Контроль/ Control	1 (n=3)	13,7 ± 1,7*	17 %	37–38* (1)
	2 (n=3)	27,0 ± 1,4	7 %	20–32▲ (12)
Ложная операция/ False operation	1 (n=3)	13,3 ± 0,9T*	9 %	53–64*▲ (11)
	2 (n=4)	25,2 ± 5,8	40 %	20–39 (19)
ПСН/ SNL	1 (n=9)	23,0 ± 2,9	36 %	23–56 (33)
	2 (n=7)	24,6 ± 3,0	30 %	33–48 (15)

Примечания: ПСН – перевязка седалищного нерва; CV – коэффициент вариации; * – отличается от значений в подгруппе 2 той же группы, $p < 0,05$; T* – отличается от значений в подгруппе 2 той же группы ($p < 0,1$; тенденция); ▲ – отличается от значений в подгруппе 2 группы ПСН ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

Notes: SNL – sciatic nerve ligation; CV – the coefficient of variation; * – it differs from the values in subgroup 2 of the same group ($p < 0,05$); T* – it differs from the values in subgroup 2 of the same group ($p < 0,1$; statistical trend); ▲ – it differs from the values in subgroup 2 of the SNL group ($p < 0,05$, Wilcoxon-Mann-Whitney test).

тогда как у животных контрольной группы и крыс, подвергнутых ложной операции, в подгруппах 1 варибельность размеров опухолей была соответственно средней (CV 17 %) и слабой (CV 9 %). Диапазон значений продолжительности жизни животных с ПСН подгруппы 1 (33 дня) в 3 раза и более превышал соответствующие показатели у крыс с ложной операцией (11 дней) и животных контрольной группы (1 день) (табл. 3). Более того, если в группе с ложной операцией продолжительность жизни, превышавшая максимальный показатель в контрольной группе, была характерна только для крыс подгруппы 1, то в группе с ПСН такие животные были отмечены также и в подгруппе 2. Кроме того, одно из двух животных группы с ПСН, у которых было отмечено временное торможение роста опухоли, относилось к подгруппе 2. Очевидно, такие различия между контрольными группами и группой с ПСН могли быть обусловлены формированием болевого синдрома, выраженность которого определялась индивидуальной чувствительностью крыс. Следует также заметить, что в рассматриваемой группе не было отмечено прямой зависимости развития опухоли и продолжительности жизни животных от степени снижения двигательной активности через 4 нед после ПСН. В частности, две крысы, у которых наблюдалось торможение роста карциномы Герена, весьма значительно различались по выраженности снижения данного показателя, кратность которого в этих двух случаях составляла соответственно 2 раза и более 6 раз.

Таким образом, изменения в организме животных с ПСН определялись комбинированным влиянием болевого воздействия, опухолевого роста и особенностями нейроэндокринной и иммунной регуляции, включавшей звенья, определяющие скорость процессов старения. При этом у отдельных животных ограниченное болевое воздействие могло способствовать активизации системных механизмов противоопухолевой резистентности за счет развития антистрессорных АР [4, 5]. Однако в большинстве случаев, как и в группе с ложной операцией, это приводило не к ингибированию роста

опухоли, а к адаптации организма к злокачественному процессу. Вопрос о конкретных механизмах такой адаптации остается открытым.

Заключение

Описаны изменения в состоянии крыс-опухоленосителей, отличавшихся темпами старения и адаптационным статусом, обусловленные хирургическим вмешательством и перевязкой седалищного нерва. Влияние односторонней перевязки седалищного нерва отличалось от однонаправленных проопухолевых эффектов, выявленных ранее в эксперименте при двухсторонней перевязке седалищного нерва [9]. Показано, что четко выраженное негативное влияние процессов старения на состояние крыс с карциномой Герена может быть модифицировано хирургическим и ноцицептивным воздействием ограниченной интенсивности (менее выраженным по сравнению с условиями двухсторонней перевязки седалищного нерва). Хирургическое вмешательство, не завершившееся перевязкой седалищного нерва (ложная операция), способно усилить различия, обусловленные процессами старения, за счет активизации адаптационных механизмов у животных с более низкими темпами старения. Хирургическое воздействие в комбинации с перевязкой седалищного нерва оказывало разнонаправленное влияние на состояние крыс-опухоленосителей разных подгрупп, очевидно, зависевшее от индивидуальной болевой чувствительности и особенностей системной регуляции животных, что нивелировало различия, ассоциированные с темпами старения. Полученные результаты отражают сложную связь между системными процессами, обусловленными старением, хронической болью и онкогенезом, и свидетельствуют о большом значении индивидуальных особенностей нейроэндокринной и иммунной регуляции. Нуждается в выяснении вопрос о механизмах адаптации к злокачественному процессу, способствующей сохранению жизнеспособности организма при продолжающемся росте опухолей и достижении ими крупных размеров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasilenko A.M., Ivanovskii O.G., Koptelov O.V., Metaksa E.E., Zakharova L.A. Correlation of pain sensitivity and humoral immune response in mice exposed to thermal stimulation. *Biull Eksp Biol Med.* 1995 Apr; 119(4): 405–8.
2. Gilron I., Baron R., Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(4): 532–45. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018.
3. Zoukr I., Karshikoff B. Lifetime Modulation of the Pain System via Neuroimmune and Neuroendocrine Interactions. *Front Immunol.* 2017 Mar 13; 8: 276. doi: 10.3389/fimmu.2017.00276.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону, 1990. 223 с. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive reactions and body resistance. Rostov-on-Don, 1990. 223 p. (in Russian)].
5. Zhukova G.V., Shikhliarova A.I., Soldatov A.V., Barteneva T.A., Petrosian V.I., Gudtskova T.N., Bragina M.I., Polozhentsev O.E., Sheiko E.A., Maschenko N.M., Shirnina E.A., Zlatnik E.Y., Kurkina T.A. Some Approaches to Activation of Antitumor Resistance Mechanisms and Func-

tional Analogs in Categories of Synergetics. *Biofizika.* 2016 Mar-Apr; 61(2): 359–73.

6. Bennett G.J. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve.* 1993 Oct; 16(10): 1040–8. doi: 10.1002/mus.880161007.

7. Grabovskaya S.V., Salyha Y.T. Do Results of the Open Field Test Depend on the Arena Shape? *Neurophysiology* (2014) 46 (4): 376–380. doi: 10.1007/s11062-014-9458-x.

8. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit. J. Exp. Path.* 1936; (17): 234–248.

9. Кут О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017; 53(2): 14–20. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Some mechanisms of increasing malignancy of b16/f10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017; 53(2): 14–20. (in Russian)].

10. *Holloszy J.O.* Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation. *J Appl Physiol* (1985). 1997 Feb; 82(2): 399–403. doi: 10.1152/jappl.1997.82.2.399.

11. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб., 2008. Т. 2. 434 с. [*Anisimov V.N.* Molecular and physiological mechanisms of aging. Saint-Petersburg, 2008. Vol. 2. 434 p. (in Russian)].

12. *Shaw A.C., Goldstein D.R., Montgomery R.R.* Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec; 13(12): 875–87. doi: 10.1038/nri3547.

13. *Weir H.J., Mair W.B.* SnapShot: Neuronal Regulation of Aging. *Cell*. 2016 Jul 28; 166(3): 784–784.e1. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.022.

Поступила/Received 30.05.2019
Принята в печать/Accepted 28.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: onko-sekretar@list.ru. SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Жукова Галина Витальевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: galya_57@mail.ru. SPIN-код: 1887-7415. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, руководитель ИЛЦ, «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Ткачев Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9959-4082. ORCID: 0000-0002-8436-7250.

Протасова Татьяна Пантелеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4542-3588. ORCID: 0000-0001-6364-1794.

Лукбанова Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

Миндарь Мария Вадимовна, младший научный сотрудник, ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5148-0830. ORCID: 0000-0001-8734-9210.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жукова Галина Витальевна: разработка концепции научной работы, анализ литературы, написание текста статьи, сбор и обработка данных.

Шихлярова Алла Ивановна: сбор и обработка данных, разработка дизайна исследования, анализ научной работы.

Гончарова Анна Сергеевна: разработка дизайна исследования, написание черновика рукописи.

Ткачев Сергей Юрьевич: сбор и обработка данных, анализ литературы.

Протасова Татьяна Пантелеевна: сбор и обработка данных, литературный обзор.

Лукбанова Екатерина Алексеевна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Миндарь Мария Вадимовна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Марине Игоревне Брагиной и Елене Алексеевне Ширниной за помощь в проведении экспериментальных исследований.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Physician of the Russian Federation, General Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: onko-sekretar@list.ru. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Galina V. Zhukova, DSc, Chief Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: galya_57@mail.ru. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Alla I. Shikhliarova, DSc, Professor, Chief Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Anna S. Goncharova, PhD, Head of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0676-0871

Sergey Yu. Tkachev, Junior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8436-7250

Tatyana P. Protasova, PhD, Senior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-6364-1794

Ekaterina A. Lukbanova, Junior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3036-6199

Maria V. Mindar, Junior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-8734-9210.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Galina V. Zhukova: study conception, literature review, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Alla I. Shikhliarova: data collection and analysis, study design, study analysis.

Anna S. Goncharova: study design, drafting of the manuscript.

Sergey Yu. Tkachev: data collection and analysis, literature review.

Tatyana P. Protasova: data collection and analysis, literature review.

Ekaterina A. Lukbanova: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Maria V. Mindar: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors are grateful to Marina Igorevna Bragina and Elena Alekseevna Shirnina for help in conducting experimental studies.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-93-99

УДК: 616-006+616.9]-08:615.37

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Ключникова И.А., Дьякова С.А. Сравнительный анализ активности гликопептидов и линезолида в отношении нозокомиальных штаммов грамположительных микроорганизмов, выделенных от онкологических пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 93–99. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-93-99

For citation: Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Klyuchnikova I.A., Dyakova S.A. Comparative analysis of the activity of glycopeptides and linezolid against nosocomial strains of gram-positive microorganisms isolated from cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 93–99. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-93-99

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ГЛИКОПЕПТИДОВ И ЛИНЕЗОЛИДА В ОТНОШЕНИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова,
И.В. Терещенко, И.А. Ключникова, С.А. Дьякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – сопоставление активности ванкомицина, тейкопланина и линезолида для определения их места в современной практике лечения нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительной флорой. **Материал и методы.** Исследованы 640 грамположительных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*), выделенных в 2018 г. из различных патологических материалов от онкологических больных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, а также проанализированы литературные данные с 1982 по 2019 г. об эффективности препаратов из группы гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин) и линезолида в отношении данных возбудителей инфекции. **Результаты.** Анализ данных показал, что процент метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) составлял 89 %, ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) – 5,1 % среди *Enterococcus faecalis* и 16,4 % среди *Enterococcus faecium*. Чувствительность исследуемых грамположительных микроорганизмов к тейкопланину, ванкомицину и линезолиду составляла от 83,3 до 98,8 % ($p>0,5$). В целом, тейкопланин, ванкомицин и линезолид обладали равновысокой микробиологической активностью в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* и *Enterococcus spp.* Также по литературным данным произведена сравнительная оценка клинической эффективности и рентабельности применения гликопептидов и линезолида. **Заключение.** Ванкомицин и тейкопланин по-прежнему являются основными препаратами при лечении различных инфекций, вызываемых устойчивой грамположительной флорой. В то же время тейкопланин при равной с ванкомицином эффективности обладает по сравнению с последним рядом существенных преимуществ: лучшая переносимость, меньшая частота побочных реакций, фармакокинетические особенности, позволяющие применять его 1 раз в сут как внутривенно, так и внутримышечно, возможность ступенчатой терапии. Оба препарата, наряду с линезолидом, могут применяться для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных.

Ключевые слова: грамположительные возбудители, золотистые стафилококки, MRSA, VRE, энтерококки, гликопептиды, ванкомицин, тейкопланин, линезолид, онкологические больные.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ACTIVITY OF GLYCOPEPTIDES AND LINEZOLID AGAINST NOSOCOMIAL STRAINS OF GRAM-POSITIVE MICROORGANISMS ISOLATED FROM CANCER PATIENTS

N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova, Z.V. Grigoryevskaya, N.S. Bagirova,
I.V. Tereshchenko, I.A. Klyuchnikova, S.A. Dyakova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Abstract

The purpose of the study: to compare the activity of vancomycin, teicoplanin and linezolid and to determine their place in the current treatment of nosocomial infections caused by gram-positive microflora. **Material and Methods.** 640 gram-positive microorganisms (*S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*) isolated in 2018 from various pathological materials from cancer patients treated at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology were studied. Literature data from 1982 to 2019, concerning efficacy of glycopeptides (vancomycin, teicoplanin) and linezolid against these pathogens were analyzed. **Results.** Data analysis showed that percentage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 89 % and percentage of vancomycin-resistant enterococci (VRE) was 5.1 % among *Enterococcus faecalis* and 16.4 % among *Enterococcus faecium*. The susceptibility of the studied gram-positive microorganisms to teicoplanin, vancomycin and linezolid ranged from 83.3 to 98.8 % ($p > 0.5$). In general, teicoplanin, vancomycin, and linezolid had equally high microbiological activity against nosocomial strains of *S. aureus* and *Enterococcus spp.* Also, according to the literature data, a comparative assessment of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of glycopeptides and linezolid was assessed. **Conclusion.** Vancomycin and teicoplanin are still the main drugs for the treatment of various infections caused by resistant gram-positive microflora. However, teicoplanin, with an efficacy equal to that of vancomycin, has a number of significant advantages over the latter: better tolerability, lower frequency of adverse reactions, and pharmacokinetic features that make it possible to use it once a day both intravenously and intramuscularly. Both drugs, along with linezolid, can be used to treat infections caused by gram-positive microorganisms in cancer patients.

Key words: gram-positive pathogens, *Staphylococcus aureus*, MRSA, VRE, enterococci, glycopeptides, vancomycin, teicoplanin, linezolid, cancer patients.

Введение

Гликопептиды – природные антибиотики, получаемые из почвенных стрептомицетов. Антибиотики данной группы применяются в медицине более 60 лет, основными представителями являются ванкомицин и тейкопланин. В отличие от β -лактамов антибиотиков, гликопептиды воздействуют не на пенициллинсвязывающий белок, а на его субстрат, в результате происходит блокирование синтеза пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий, параллельно идет воздействие на цитоплазматическую мембрану и подавление образования сферопластов.

Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий: *Staphylococcus spp.*, включая метициллинорезистентные штаммы, *Streptococcus spp.* (групп А, В, С, D), *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Peptostreptococcus spp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium spp.*, включая *C. difficile*, не активны против грамотрицательных микроорганизмов, включая виды *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*, а также *Legionella*

spp. Эта группа антибиотиков обладает медленным бактерицидным эффектом, минимальные бактерицидные концентрации превышают МПК в 2–8 раз. В отношении энтерококков, некоторых стрептококков, *S. haemolyticus* ванкомицин и тейкопланин проявляют бактериостатический эффект. Ацилирование тейкопланина придает ему более липофильную природу, что позитивно сказывается на фармакокинетики по сравнению с ванкомицином [1–4]. Несмотря на длительность применения, гликопептиды остаются одними из основных препаратов для борьбы с инфекцией, вызванной резистентными грамположительными микроорганизмами, такими как метициллин-резистентные стафилококки (MRSA) или резистентные к пенициллиновой группе антибиотиков энтерококки, которые преобладают в этиологии катетер-ассоциированного сепсиса, эндокардита, инфекций кожи и мягких тканей, ряда инфекционных осложнений у больных с нейтропенией и др.

Первый гликопептидный антибиотик – ванкомицин – появился в клинической практике в 1958 г., второй – тейкопланин – с середины 1980-х гг. До

середины 1980-х гг. ванкомицин был единственным гликопептидом, применявшимся в клинической практике, в частности, рассматривался как средство первого ряда при лечении тяжелых энтерококковых инфекций. В то же время токсичность и плохая переносимость ванкомицина ограничивали и затрудняли его использование у тяжелых пациентов.

С середины 1980-х гг. стала просматриваться отчетливая тенденция к увеличению выделения ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE): в больницах США частота ванкомицин-резистентных энтерококков с 1989 по 1993 г. увеличилась с 0,3 до 7,9 % (более чем в 26 раз), а в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – до 13,6 % [5]. На этом фоне особый интерес вызвал новый гликопептидный антибиотик тейкопланин, выделенный из культуры *Actinoplanes teichomyceticus* в 1978 г. и имевший преимущество перед ванкомицином в плане переносимости и безопасности при равной эффективности.

Спектр антимикробной активности тейкопланина сходен с ванкомицином, однако имеются различия в активности по отношению к некоторым микроорганизмам: повышенную чувствительность в отношении тейкопланина проявляют отдельные клинические изоляты, относящиеся к родам *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus* [6–7]. Кроме того, имеются данные, что тейкопланин сохраняет активность в отношении некоторых VRE [8]. В то же время тейкопланин уступает ванкомицину в отношении коагулазонегативных стафилококков, в частности *S. haemolyticus* (МПК₉₀ ванкомицина составляет ≤4 мг/л, тейкопланина – 16–64 мг/л) [9].

С момента своего появления тейкопланин с успехом начал применяться при инфекциях, вызванных MRSA, пенициллин-резистентными пневмококками, энтерококками, выделенными при внутрибольничной пневмонии, абсцессах брюшной полости, инфицированных пролежнях, послеоперационных ранах, инфекциях кровотока, инфицированных тромбозах, фебрильной нейтропении, где была показана его равная эффективность с ванкомицином. Тейкопланин, как и ванкомицин, может применяться *per os* для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*.

В последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению частоты госпитальных инфекций, вызванных в том числе полирезистентными грамположительными микроорганизмами. Наиболее значимо грамположительные инфекции представлены в ОРИТ. Так, по итогам многоцентрового исследования РИОРИТА было показано, что около 24 % инфекций в ОРИТ в России вызваны грамположительной микрофлорой, что существенно отличает РФ от стран Евросоюза, где с грамположительной флорой связаны более 50 % всех инфекций в ОРИТ, главным образом, стафило-

кокками [10]. При этом в России среди золотистых стафилококков частота выделения метициллин-резистентных штаммов (MRSA) составляет 48,6 %, а среди коагулазонегативных стафилококков частота метициллин-резистентных штаммов (MR-KNC), включая метициллин-резистентные штаммы *S. epidermidis* (MRSE), достигает 81,3 % [11]. MRSA и MRSE устойчивы ко всем бета-лактамам антибиотикам и часто к аминогликозидам, фторхинолонам и рифампицину. MRSA и MRSE-инфекции характеризуются высокой частотой летальных исходов и риском неэффективности стартовой терапии [12, 13].

Цель исследования – сопоставление активности ванкомицина, тейкопланина и линезолида для определения их места в практике лечения нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительной флорой.

Материал и методы

Были исследованы 640 грамположительных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. facium*, *E. faecalis*), выделенных из различных патологических материалов от онкологических больных в течение 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Идентификация возбудителей производилась с использованием MS MalDIToF. Чувствительность к ряду антибиотиков определяли с использованием систем WalkAway и Vitek-2.

Также проанализированы литературные данные с 1982 по 2019 г. об эффективности препаратов из группы гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин) и линезолида в отношении данных возбудителей инфекции.

Результаты

Микробиологические данные

В 2018 г. общее количество золотистых стафилококков и энтерококков, выделенных из различных патологических материалов от онкологических больных, составило 640 штаммов (повторные анализы были исключены) (табл. 1). Чувствительность исследуемых грамположительных микроорганизмов к тейкопланину, ванкомицину и линезолиду составила от 83,3 до 98 % (табл. 2). При этом чувствительность штаммов *E. faecalis* к тейкопланину была значимо выше, чем к ванкомицину, – 98,8 против 94,9 % ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация была и с *E. faecium* – чувствительность штаммов к тейкопланину была выше, чем к ванкомицину: 91,1 против 83,6 %, хотя разница не была достоверна. Таким образом, количество VRE составляло 5,1 и 16,4 % для обоих энтерококков, что значительно ниже аналогичных показателей во многих европейских странах [10].

Количество чувствительных к линезолиду штаммов *Enterococcus spp.* варьировало в диапазоне 93,8–94,9 %, что сопоставимо с чувствительностью к гликопептидам (табл. 2). Более 92 %

Таблица 1/Table 1

Количество золотистых стафилококков и энтерококков, выделенных из патологических материалов от онкологических пациентов (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 2018 г.)

The number of *Staphylococcus aureus* and enterococci isolated from pathological materials from cancer patients (N.N. Blokhin NMRCO, 2018)

Микроорганизм/ Microorganism	Количество выделенных штаммов/Number of strains isolated
<i>Staphylococcus aureus</i>	305 (47,7 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	210 (32,8 %)
<i>Enterococcus faecium</i>	125 (19,5 %)
Итого/Total	640 (100 %)

Таблица 2/Table 2

Количество чувствительных к антибиотикам штаммов грамположительных микроорганизмов, выделенных из патологических материалов от онкологических больных (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 2018 г.)

The number of susceptible to antimicrobials gram-positive microorganisms isolated from pathological materials from cancer patients (N.N. Blokhin NMRCO, 2018)

Микроорганизм/ Microorganism	Антибиотики/Antimicrobials				
	Тейкопланин/ Teicoplanin	Ванкомицин/ Vancomycin	Оксациллин/ Oxacillin	Линезолид/ Linezolid	Ампициллин/ Ampicillin
<i>S. aureus</i>	83,3 % (n=20)	97,7 % (n=298)	89,0 % (n=276)	98,4 % (n=299)	–
<i>E. faecium</i>	91,1 % (n=51)	83,6 % (n=112)	–	93,8 % (n=120)	8,2 % (n=7)
<i>E. faecalis</i>	98,8 % (n=85)	94,9 % (n=205)	–	94,9 % (n=205)	92,3 % (n=131)

E. faecalis были чувствительны к ампициллину, в то время как число чувствительных к ампициллину штаммов *E. faecium* составляло только 8,2 %. Чувствительность штаммов *S. aureus* к обоим гликопептидам и линезолиду была сопоставима и колебалась в диапазоне от 83,3 % для тейкопланина до 98,0 % для линезолида, разница статистически не достоверна. Количество MRSA в исследовании составило 11 %, что соответствует таковому в Германии и значительно ниже по сравнению с другими европейскими странами [10]. По нашим данным, тейкопланин, ванкомицин так же, как и линезолид, обладают равновысокой микробиологической эффективностью в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* и *Enterococcus spp.*, что позволяет рекомендовать их для использования в клинической практике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в текущий момент времени.

Клинические данные

Помимо микробиологической активности не менее важными аспектами являются клиническая эффективность и фармакоэкономические показатели. Одинаковая клиническая эффективность тейкопланина и ванкомицина отмечена при инфекциях кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей, костей и суставов, сепсисе [14].

При сравнении результатов лечения ванкомицином и тейкопланином инфекций, вызванных

грамположительными микроорганизмами, у детей с фебрильной нейтропенией, возникшей на фоне лечения злокачественных опухолей, было показано, что, хотя оба гликопептида и проявляют одинаковую клиническую и микробиологическую активность, тейкопланин в меньшей степени вызывает аллергические реакции или нефротоксичность у детей [15]. Эту информацию, но уже для взрослого контингента больных, подтвердили данные госпиталя Сент-Луис в Париже, согласно которым для лечения эндокардита, бактериемии, инфекций костей и суставов в педиатрии, ОРИТ и амбулаторной практике тейкопланин оказался предпочтительнее ванкомицина за счет удобного режима дозирования, более низкой нефротоксичности и отсутствия необходимости в постоянном мониторинге сыворотки, при равной эффективности [16].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании тейкопланин сравнивали с линезолидом в лечении грамположительных инфекций у 202 больных в тяжелом состоянии. Их них 100 пациентов получали линезолид (600 мг/12 ч) плюс плацебо (400 мг/12 ч три дозы, затем каждые 24 ч внутривенно); 102 пациента получали тейкопланин (400 мг/12 ч три дозы, затем 400 мг/24 ч) плюс плацебо, имитирующее линезолид (600 мг/12 ч). Средний курс лечения в обеих группах составил 7–8 дней. По итогам

исследования было показано, что тейкопланин и линезолид обладают схожей безопасностью и эффективностью при лечении грамположительных инфекций у больных в критически тяжелом состоянии [17].

В рамках метаанализа, включавшего 18 исследований (9 – линезолид, 7 – ванкомицин и 2 – тейкопланин), оценивались эффективность и безопасность применения линезолида в сравнении с гликопептидами [18]. Поводом для исследования послужили фармакокинетические характеристики линезолида, согласно которым препарат по сравнению с гликопептидами достигает более высоких концентраций в легочной ткани, что могло бы коррелировать с большей эффективностью лечения нозокомиальной пневмонии. Однако полученные данные не продемонстрировали клинического превосходства линезолида по сравнению с гликопептидами. При этом линезолид продемонстрировал двукратное увеличение риска тромбоцитопении и желудочно-кишечных нежелательных явлений в сравнении с гликопептидами. Нежелательные явления со стороны почек были одинаковы для линезолида и гликопептидов [18].

Отсутствие превосходства линезолида в отношении тейкопланина и ванкомицина при лечении нозокомиальной пневмонии было подтверждено последующим метаанализом [19]. Согласно данным, полученным на базе одного из детских клинических центров в Китае, за период с 2009 по 2013 г. МПК линезолида в отношении MRSA и MSSA увеличилась, в то время как МПК ванкомицина и тейкопланина для MRSA и MSSA за эти годы оставались без изменений на уровне ≥ 2 мкг/мл [19].

Экономическая составляющая антимикробной терапии

Несмотря на тот факт, что прямые затраты на ванкомицин существенно ниже, чем на тейкопланин или линезолид, высокий риск нефро- и ототоксичности, отмечаемый при его применении, невозможность его комбинации с аминогликозидами и значительное неудобство применения существенно влияют на повышение итоговой стоимости курса терапии этим препаратом. Это согласуется с данными мировой литературы, несмотря на существенно меньшую прямую стоимость терапии ван-

комицином при лечении фебрильной нейтропении у онкологических больных, суммарная курсовая стоимость лечения обоими препаратами эквивалентна при лучшей переносимости и большем удобстве терапии тейкопланином, кроме того, возможна преимущество терапии тейкопланином для лечения амбулаторных пациентов, что в еще большей степени оптимизирует экономическую составляющую терапии тейкопланином [20].

Кроме того, неоспоримое преимущество тейкопланина, оказывающее значимое влияние на фармакоэкономические показатели, – возможность ступенчатой терапии и амбулаторного применения, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [21–24]. Тейкопланин может эффективно использоваться для амбулаторной терапии инфекций кожи и мягких тканей, он удобен в применении (1 раз/сут), что позволяет лечить больных в амбулаторных условиях [22]. При сравнении прямых затрат на терапию оригинальным линезолидом (600 мг, 2 раза/сут) и терапию тейкопланином (200–400 мг/сут) выяснилось, что в зависимости от тяжести инфекции стоимости терапии тейкопланином ниже стоимости терапии оригинальным линезолидом в 2,6–4,3 раза [22].

Заключение

Благодаря высокой эффективности и длительному опыту применения ванкомицин и тейкопланин являются основными препаратами при лечении различных инфекций, вызываемых устойчивой грамположительной флорой. Эти препараты, наряду с линезолидом, применяются для лечения тяжелой пневмонии, в том числе у онкологических больных [25]. В то же время тейкопланин при равной с ванкомицином эффективности обладает по сравнению с последним рядом существенных преимуществ: лучшая переносимость, меньшая частота побочных реакций, фармакокинетические особенности, позволяющие применять его 1 раз в сут как внутривенно, так и внутримышечно, возможность ступенчатой терапии. Вышеперечисленное позволяет рекомендовать тейкопланин к широкому применению в онкологическом стационаре с учетом всех современных высоких требований, предъявляемых к качеству, эффективности и безопасности антимикробной терапии у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kahne D., Leimkuhler C., Lu W., Walsh C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem Rev.* 2005 Feb; 105(2): 425–48. doi: 10.1021/cr030103a.
2. Cynamon M.H., Granato P.A. Comparison of the in vitro activities of teichomycin A2 and vancomycin against staphylococci and enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982 Mar; 21(3): 504–5. doi: 10.1128/AAC.21.3.504.
3. Mackay J.P., Gerhard U., Beauregard D.A., Westwell M.S., Searle M.S., Williams D.H. Glycopeptide antibiotic activity and the possible role of dimerization: A model for biological signaling. *J Am Chem Soc.* 1994; 116: 4581–4590. doi: 10.1021/ja00090a006.

4. Ashford P.A., Bew S.P. Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics. *Chem Soc Rev.* 2012; 41(3): 957–78. doi: 10.1039/c1cs15125h.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States, 1989–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993 Aug 6; 42(30): 597–9.
6. Van Bambeke F. Glycopeptides and glycopeptisepsides in clinical development: a comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006 Aug; 7(8): 740–9.
7. Jeya M., Moon H.J., Lee K.M., Kim I.W., Lee J.K. Glycopeptide antibiotics and their novel semi-synthetic derivatives. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 Aug; 12(8): 1194–204. doi: 10.2174/138920111796117382.

8. Яковлев С.В. Тейкопланин. Новые возможности лечения грамположительных инфекций в стационаре. Антибиотики и химиотерапия 1999; 2: 3–8. [Yakovlev S.V. Teikoplanin. New options for inpatient treatment of gram-positive infections. Antibiotics and Chemotherapy. 1999; 2: 3–8. (in Russian)].
9. O'Grady F, Lambert H.P., Finch R. G., Greenwood D. Antibiotics and Chemotherapy. 7-th ed. New York. 1997; 363–368.
10. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en> (cited 01.04.2020).
11. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61: 5–6. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenev S.V., Portnjagina U.S., Rog A.A., Rudnov V.A., Barkanova O.N. The prevalence and clinical significance of nosocomial infections in medical institutions in Russia: JeRGINI. Antibiotics and Chemotherapy. 2016; 61: 5–6. (in Russian)].
12. Spencer C.M., Bryson H.M. Teicoplanin. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of gram-positive infections. Pharmacoeconomics 1995; 7(4): 357–374.
13. Фомина И.П. Проблема антибиотикотерапии тяжелых инфекций, вызываемых полирезистентными грамположительными микроорганизмами. Тейкопланин (Таргоцид): сравнительная оценка антимикробной активности, клиническое значение. Антибиотики и химиотерапия 1999; 8: 18–22. [Fomina I.P. The problem of antibiotic therapy for severe infections caused by multidrug-resistant gram-positive microorganisms. Teikoplanin (Targocid): comparative assessment of antimicrobial activity, clinical significance. Antibiotics and Chemotherapy. 1999; 8: 18–22. (in Russian)].
14. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8-th edition. Elsevier Health Sciences. 2014; 388–390.
15. Brogden R.N., Peters D.H. Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994 May; 47(5): 823–84. doi: 10.2165/00003495-199447050-00008.
16. Sidi V., Roilides E., Bibashi E., Gompakis N., Tsakiri A., Kolioukas D. Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia. J Chemother. 2000; 12(4): 326–31. doi: 10.1179/joc.2000.12.4.326.
17. Schaison G., Graninger W., Bouza E. Teicoplanin in the treatment of serious infection. J Chemother. 2000 Nov; 12 Suppl 5: 26–33. doi: 10.1080/1120009x.2000.11782315.
18. Kalil A.C., Murthy M.H., Hermsen E.D., Neto F.K., Sun J., Rupp M.E. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2010 Sep; 38(9): 1802–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3b96.
19. Jiang H., Tang R.N., Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Sep; 32(9): 1121–8. doi: 10.1007/s10096-013-1867-z.
20. Menichetti F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. J Chemother. 2000 Nov; 12 Suppl 5: 34–9. doi: 10.1080/1120009x.2000.11782316.
21. Schaison G.S. Cost effectiveness of teicoplanin and ceftriaxone: a once-daily antibiotic regimen. Hosp Formul. 1993 Jan; 28 Suppl 1: 20–2.
22. Wilson A.P., Grüneberg R.N. Use of teicoplanin in community medicine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994; 13(9): 701–10. doi: 10.1007/BF02276052.
23. Nathwani D. The management of skin and soft tissue infections: outpatient parenteral antibiotic therapy in the United Kingdom. Chemotherapy. 2001; 47 Suppl 1: 17–23. doi: 10.1159/000048564.
24. Stevens D.L. Teicoplanin for skin and soft tissue infections: An open study and a randomized, comparative trial versus cefazolin. J Infect Chemother. 1999 Mar; 5(1): 40–45. doi: 10.1007/s101560050006.
25. Zhang X., Wang D. The characteristics and impact indicator of vancomycin pharmacokinetics in cancer patients complicated with severe pneumonia. J Infect Chemother. 2020 May; 26(5): 492–497. doi: 10.1016/j.jiac.2019.12.019.

Поступила/Received 07.04.2020
Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. Author ID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (РИНЦ): 710090. Author ID (Scopus): 6701329760. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. AuthorID (РИНЦ): 710236. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3189-8188. Author ID (РИНЦ): 266234. Author ID (Scopus): 6603332319. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. AuthorID (РИНЦ): 929834. Author ID (Scopus): 57193277015.

Ключникова Ирина Александровна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6391-3737. AuthorID (РИНЦ): 929831.

Дьякова Светлана Андреевна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9389-0932. AuthorID (РИНЦ): 930289.

ВКЛАД АВТОРОВ

Дмитриева Наталья Владимировна: разработка концепции научной работы, подбор и анализ научной литературы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Петухова Ирина Николаевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания,

Григорьевская Злата Валерьевна: анализ и интерпретация научных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Багирова Наталия Сергеевна: анализ научной работы, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Терещенко Инна Васильевна: подбор и анализ научной литературы, написание черновика рукописи.

Ключникова Ирина Александровна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.
Дьякова Светлана Андреевна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, MD, Professor, Head of the Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Author ID (Scopus): 56338598600.

Irina N. Petukhova, DSc, Leading Researcher, Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Zlata V. Grigoryevskaya, DSc, Senior Researcher, Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Natalia S. Bagirova, DSc, Senior Researcher, Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Inna V. Tereshchenko, Researcher, Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193277015.

Irina A. Klyuchnikova, MD, Bacteriologist, Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Svetlana A. Dyakova, Bacteriologist, Laboratory for Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalia V. Dmitrieva: study conception, literature review, drafting of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Irina N. Petukhova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zlata V. Grigoryevskaya: data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Natalia S. Bagirova: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Inna V. Tereshchenko: literature review, drafting of the manuscript.

Irina A. Klyuchnikova: data collection and analysis, processing the data, drafting of the manuscript.

Svetlana A. Dyakova: data collection and analysis, processing the data, drafting of the manuscript.

Funding

This study did not require additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ларюков А.В., Хасанов Р.Ш., Афанасьева З.А., Ларюкова Е.К. Анализ информативности магнитно-резонансной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза у больных немелкоклеточным раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 100–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-100-107

For citation: Laryukov A.V., Hasanov R.Sh., Afanasyeva Z.A., Laryukova E.K. Analysis of the diagnostic value of magnetic resonance computer tomography and positron emission computer tomography with ^{18}F -FDG in identification of spinal and pelvic bone metastases. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 100–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-100-107

АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{18}F -ФДГ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И КОСТЕЙ ТАЗА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.В. Ларюков^{1,2,3}, Р.Ш. Хасанов¹, З.А. Афанасьева^{1,2}, Е.К. Ларюкова^{1,2}

«Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России», Россия, г. Казань¹

Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: larioukov@mail.ru¹

«Республиканский клинический онкологический диспансер», Россия, г. Казань²

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

«Казанский государственный медицинский университет», Россия, г. Казань³

Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49³

Аннотация

Введение. Результаты лечения немелкоклеточного рака легкого (НРЛ) в значительной степени зависят от стадии заболевания и адекватно выбранной тактики лечения. Не вызывает сомнения ведущая роль современных методов визуализации в постановке диагноза, стадировании заболевания и выборе тактики лечения. **Цель исследования** – сравнение диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), для выбора оптимальных подходов к ранней диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза. **Материал и методы.** Проанализированы результаты комплексного обследования 71 больного НРЛ. Из них у 24 больных при использовании комплекса лучевых и ядерных методов диагностики и динамического наблюдения выявлено метастатическое поражение позвоночника и костей таза. Превалировало множественное поражение костей. Всего было выявлено 69 очагов метастатического поражения. Для сравнения возможностей методов всем больным проводилось ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и МРТ позвоночника и костей таза с диффузионно-взвешенными изображениями (ДВИ). Статистическая обработка данных включала расчет чувствительности, специфичности и диагностической точности использованных методов. **Заключение.** На основании сравнительного анализа возможностей современных высокотехнологичных методов исследования (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ позвоночника и костей таза с ДВИ) в раннем выявлении костных метастазов НРЛ наибольшую диагностическую значимость показала ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Однако с учетом высокой чувствительности и специфичности МРТ с ДВИ в выявлении поражения костей и существующих ограничений в доступности ПЭТ/КТ больным НРЛ в подобной ситуации показано проведение МРТ с ДВИ с целью исключения метастатического поражения скелета.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, метастазы в кости, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная компьютерная томография.

ANALYSIS OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF MAGNETIC RESONANCE COMPUTER TOMOGRAPHY AND POSITRON EMISSION COMPUTER TOMOGRAPHY WITH ^{18}F -FDG IN IDENTIFICATION OF SPINAL AND PELVIC BONE METASTASES

A.V. Laryukov^{1,2,3}, R.Sh. Hasanov¹, Z.A. Afanasyeva^{1,2}, E.K. Laryukova^{1,2}

Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Institution of Russian Medical Academy for Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia¹

36, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russia. E-mail: laryukov@mail.ru¹

Republic Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Tatarstan Republic, Kazan, Russia²

29, Siberian tract Street, 420029, Kazan, Russia²

Kazan State Medical University, Kazan, Russia³

49, Butlerova Street, 420012, Kazan, Russia³

Abstract

Background. The treatment outcomes for non-small cell lung cancer (NSCLC) depend on the tumor stage and treatment strategy. The imaging techniques play a significant role in the diagnosis, staging and choice of appropriate treatment for NSCLC. **Purpose of the study:** comparison of the diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging (MR) and positron emission computed tomography to select the optimal approaches to early detection of spinal and pelvic bone metastases. **Material and Methods.** The treatment outcomes were analyzed in 71 patients with NSCLC. Spinal and pelvic bone metastases were detected in 24 patients using magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission computed tomography (PET/CT). Multiple bone lesions were the most common. A total of 69 metastatic lesions were identified. To compare the capabilities of diagnostic techniques, all patients underwent PET/CT with ^{18}F -FDG, and MRI of the spine and pelvic bones using diffused-weighted images (DWI). Statistical data processing included the calculation of the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of the above techniques. **Conclusion.** The comparative analysis of the capabilities of modern high-tech diagnostic techniques (PET/CT with ^{18}F -FDG and MRI of the spine and pelvic bones with DWI) in early detection of bone metastases in patients with NSCLC, PET/CT with ^{18}F -FDG showed the greatest diagnostic value. However, taking into account the high sensitivity and specificity of MRI with DWI in detection of bone metastases and limited availability of PET/CT for patients, MRI with DWI is recommended to exclude bone metastases.

Key words: non-small cell lung cancer, bone metastases, positron emission computed tomography, magnetic resonance computed tomography.

Введение

Результаты лечения немелкоклеточного рака легкого (НРЛ) в значительной степени зависят от стадии заболевания и адекватно выбранной тактики лечения. Однако у значительной части пациентов к моменту выявления первичной опухоли имеются отдаленные метастазы [1, 2]. Не вызывает сомнения ведущая роль современных методов визуализации в диагностике, стадировании заболевания и выборе тактики лечения [3].

На основании проведенных нами исследований можно утверждать, что метастатическое поражение скелета при немелкоклеточном раке легкого занимает второе место по частоте после метастатического поражения легких [4], клинические симптомы метастатического поражения скелета появляются поздно (немые очаги) и могут быть выявлены лишь при использовании современных методов визуализации [7]. Эти особенности

течения костных метастазов НРЛ и проведенные нами исследования позволили сделать вывод о целесообразности превентивного использования современных методов визуализации для их раннего выявления [4].

Представляет интерес сравнение результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника и костей таза и изменений в скелете, выявленных при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) у больных НРЛ с метастатическим поражением скелета [5, 6]. Такие сравнения целесообразны в связи с тем, что более 70 % всех костных метастазов приходится на поражение позвоночника и костей таза [7, 8].

Магнитно-резонансная томография позволяет обнаружить костные метастазы уже на этапе межатрабекулярной опухолевой инфильтрации костного

мозга, при которой не наблюдается разрушения костного вещества и которая не визуализируется при рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) [9]. Чувствительность метода МРТ в выявлении костных метастазов достигает 96 %, однако вероятность ложноположительных результатов при травматических повреждениях, воспалительных изменениях, доброкачественных опухолях и опухолеподобных заболеваниях снижает специфичность метода ниже 70 % [10]. Имеются указания на то, что изменения сигнальных характеристик свидетельствуют лишь о наличии патологических изменений структуры и не дают исчерпывающих данных об их характере, и, несмотря на использование значительного количества импульсных последовательностей и современных модальностей при МРТ исследовании, включая диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), у трети больных с поражениями скелета не удается сформулировать окончательный диагноз [11].

Необходимо подчеркнуть, что правильная интерпретация данных МРТ не всегда возможна без рентгенологического исследования (РКТ), более точно выявляющего злокачественную природу поражения скелета. Вероятно, этим обусловлен тот факт, что исследователи в качестве референтного метода, подтверждающего наличие структурных изменений в скелете, используют рентгеновскую компьютерную томографию [12].

В настоящее время арсенал методов медицинской визуализации, использующийся для диагностики костных метастазов, включает методы ядерной диагностики (ПЭТ/КТ). В то же время наличие широкого арсенала методов лучевой и ядерной диагностики метастатического поражения скелета (РКТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, МРТ) ставит задачу выбора оптимальных, диагностически значимых и в том числе доступных методик исследования.

Цель исследования – сравнение диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии для выбора оптимальных подходов к ранней диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования 71 больного немелкоклеточным раком легкого, которым, помимо общепринятых методов диагностики, проводилось целенаправленное исследование скелета на предмет выявления метастатического поражения вне зависимости от наличия жалоб и клинических показаний. С целью сравнения возможностей методов всем больным проводилось ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ позвоночника и костей таза с ДВИ.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводилась на совмещенных диагностических ПЭТ/КТ томографах Discovery

600/Discovery 690 (GE, USA). Исследование выполняли по стандартному клиническому протоколу, регистрацию данных начинали через 60 мин после введения радиофармпрепарата (^{18}F -ФДГ) и через 120–180 мин (отсроченное сканирование). Для КТ исследования использовался протокол ПЭТ/КТ сканирования, согласно которому область сбора ПЭТ данных устанавливали по топограмме КТ. Выполнялись совмещение и реконструкция полученных изображений.

Оценку ПЭТ данных проводили визуальным и полуколичественным методами. Для полуколичественного анализа рассчитывали стандартизованное накопление РФП (standardised uptake value, SUV) для каждой исследуемой области. При подсчете SUV учитывали величину введенной активности РФП, время введения (для коррекции поправки на радиоактивный распад), массу тела и рост пациента. Определяли максимальное, минимальное и среднее значение SUV, а также разницу SUV в исследуемой области в различные интервалы времени исследования (SUV1, SUV2).

Для метастатического (злокачественного) поражения характерны высокие значения SUV1 ($>2,5$) в очаге гиперметаболизма ФДГ и увеличение значения SUV2 по сравнению с SUV1 при отсроченном сканировании. Очаговые изменения с SUV1 менее 2,5 и снижением SUV2 при отсроченном сканировании ($\text{SUV2} < \text{SUV1}$) оценивали как доброкачественные.

Процедура совмещенного исследования занимала от 30 до 40 мин. Магнитно-резонансная томография позвоночника и костей таза проводилась на высокопольном МР-томографе «Signa Excite 1,5T» (GE, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Изображение каждого отдела позвоночника получали в аксиальной и коронарной плоскостях с толщиной среза 5 мм, межсрезовой промежуток 1 мм, используя следующие импульсные последовательности: SE для получения T1ВИ; STIR для получения T2ВИ с подавлением сигнала от жира и диффузионно-взвешенные изображения (DWI) со значением b-фактора=0, 500, 1000.

Статистическая обработка данных включала в себя расчет чувствительности, специфичности и диагностической точности МРТ с ДВИ в выявлении метастатического поражения позвоночника и костей таза.

Результаты и обсуждение

Для реализации цели исследования проведен сравнительный анализ результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ позвоночника и костей таза у больных немелкоклеточным раком легкого. Для анализа и сравнения диагностических возможностей оценивались изменения в различных отделах скелета (шейный отдел позвоночника, грудной отдел позвоночника, поясничный отдел и кости таза). Всего было оценено 284 отдела скелета у 71 больного раком легкого.

В литературе присутствуют разнообразные указания на референтоспособность различных методов лучевой диагностики и избирательный подход к их использованию. Так, при оценке прогностической ценности МРТ в выявлении костных метастазов нередко в качестве референтного метода используются РКТ либо дополнительные методики МРТ (FS, STIR). Мы проводили сравнение возможностей комбинированных диагностических методов (МРТ с ДВИ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) в выявлении костных метастазов.

Метастатическое поражение позвоночника и костей таза было выявлено у 24 больных, всего – 69 очагов. Превалировало множественное поражение костей. Метастатические очаги носили преимущественно литический ($n=67$) и реже смешанный характер ($n=2$). Преобладали множественные вторичные изменения ($n=22$), у 2 больных изменения в костях были одиночными. Очаговые изменения в шейном отделе позвоночника наблюдались у 2 больных, поражение грудного отдела позвоночника – у 13, поясничного отдела позвоночника – у 19, крестца и костей таза – у 16 пациентов. Помимо поражения позвоночника и костей таза, при ПЭТ/КТ выявлено поражение ребер и грудины у 15 больных, поражение лопатки и ключицы – у 8, проксимальных отделов плечевых костей – у 2, поражение проксимальных отделов бедренных костей – у 3 пациентов.

Очаги вторичного поражения скелета литического характера при МРТ имели сниженную интенсивность МР-сигнала в T1ВИ, T2ВИ и STIR. При смешанном характере поражения отмечалась неоднородность сигнала от метастатических очагов. Сигнальные изменения при МРТ сопоставлялись с данными диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) для оценки ограничения диффузии в очагах. При ПЭТ/КТ очаги вторичного поражения скелета характеризовались повышенным захватом радиофармпрепарата с SUV_{max} более 2,5 и наличием

соответствующих структурных изменений при совмещенном РКТ.

Клиническое наблюдение 1

Больной М., 58 лет, аденокарцинома верхней доли правого легкого, cT2N2Mx. Предъявляет жалобы на боли умеренной интенсивности в грудном отделе позвоночника. При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выявлены очаги патологической фиксации ФДГ в теле С6, телах и дужковой части грудных позвонков и теле L3 ($\text{SUV}_{\text{max}}=6,2$), соответственно очагам гиперфиксации при РКТ определяются нечетко очерченные очаги деструкции костной ткани (рис. 1). Заключение: метастатическое поражение позвоночника. При МРТ позвоночника определяются очаги измененного МР-сигнала в теле С6, телах и дужках грудных позвонков и в теле L3 (T1ВИ, T2ВИ, STIR). При ДВИ визуализируются очаги ограничения диффузии соответственно описанным изменениям (рис. 2). Таким образом, по данным комплексного исследования выявлено метастатическое поражение позвоночника, что послужило основанием для уточнения диагноза – периферический рак (аденокарцинома) верхней доли правого легкого, T2N2M1.

Клиническое наблюдение 2

Больной Ж., 66 лет. Плоскоклеточный рак нижней доли правого легкого, cT2N1Mx. Жалоб на боли в костях не предъявляет. При ПЭТ/КТ в костях таза определяются очаги гиперфиксации радиофармпрепарата ($\text{SUV}_{\text{max}}=5,6$) соответственно очагам деструкции костной ткани небольших размеров. Кортикальный слой сохранен (рис. 3). При МРТ костей таза в левой подвздошной кости определяются очаги измененного МР-сигнала с ограничением диффузии при ДВИ (рис. 4).

Изменения, выявленные при МРТ и свидетельствующие о метастатическом поражении позвоночника и костей таза, были сопоставлены с

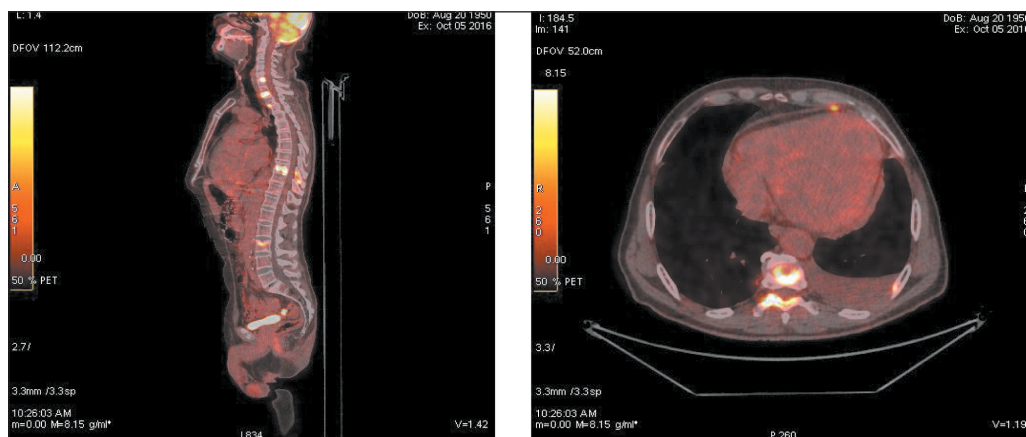


Рис. 1. ПЭТ/КТ. Определяются очаги патологической фиксации ФДГ в теле С6, телах и дужковой части грудных позвонков и теле L3 ($\text{SUV}_{\text{max}}=6,2$)

Fig. 1. PET/CT scan demonstrates increased uptake of FDG at the C6 vertebral body, bodies and arch of the thoracic vertebrae and at the L3 level, ($\text{SUV}_{\text{max}}=6.2$). CT reveals the foci of bone destruction

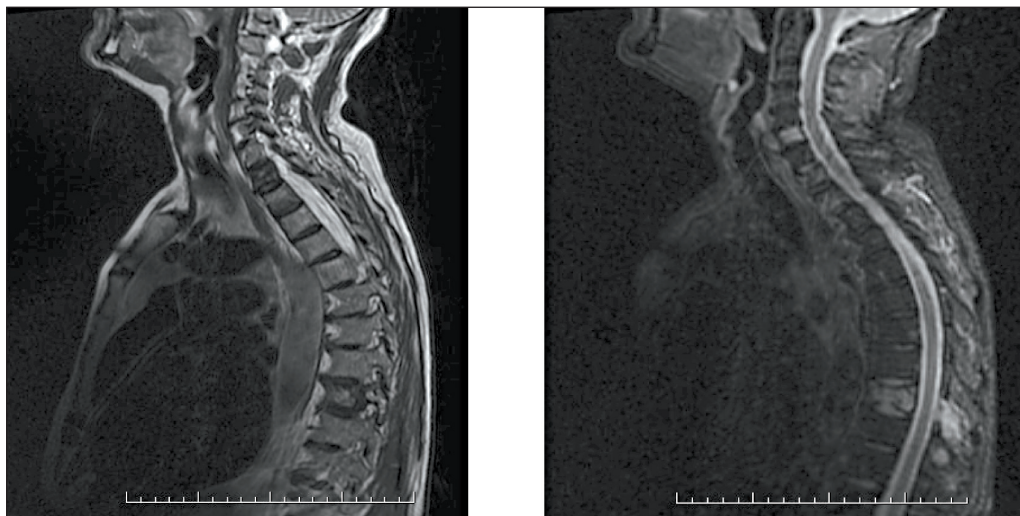


Рис. 2. МРТ. В теле C6, теле и дужковой части Th7 определяются очаги измененного МР-сигнала
Fig. 2. MRI (T2VI and STIR) demonstrates foci of the altered MR signal in the C6 body and body and the arch of the Th7

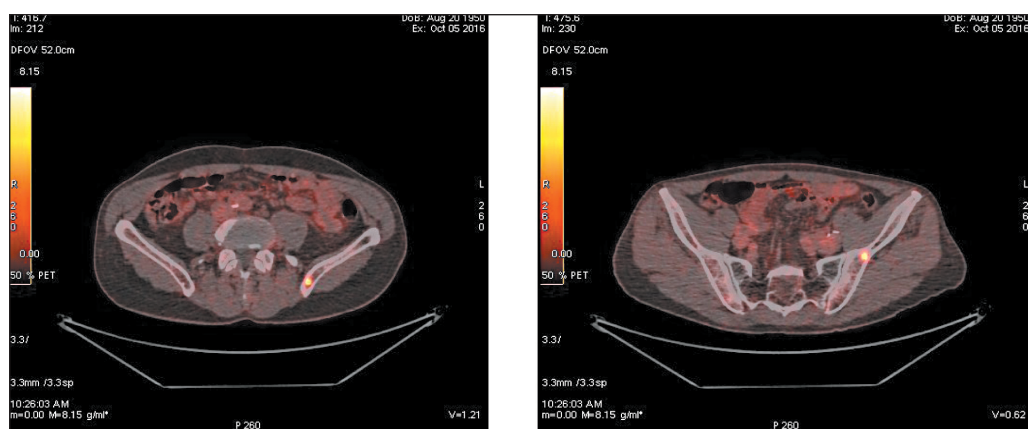


Рис. 3. При ПЭТ/КТ с ФДГ в левой подвздошной кости определяются очаги гиперфиксации ФДГ (SUVmax=5,6) соответственно
очагам деструкции костной ткани размером 7 и 8 мм
Fig. 3. PET/CT with FDG in the left ilium determines foci of FDG hyperfixation (SUVmax=5,6), respectively, foci of bone destruction
measuring 7 mm and 8 mm

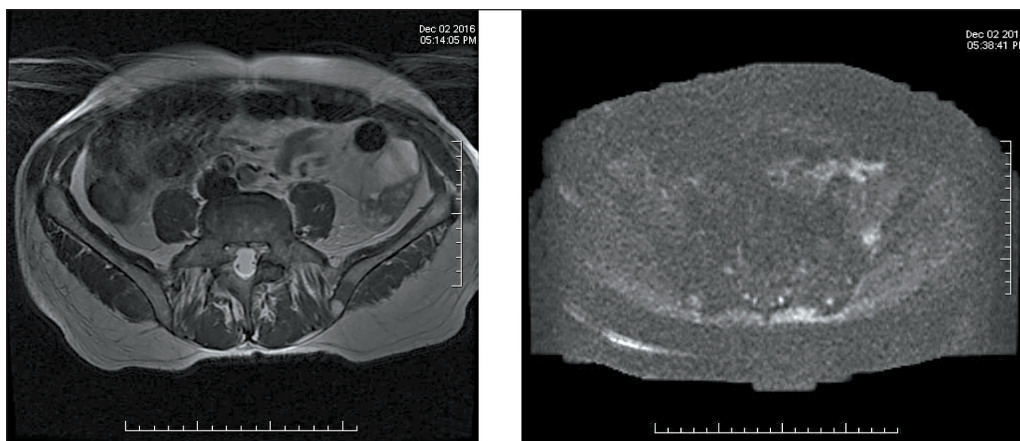


Рис. 4. При МРТ костей таза в левой подвздошной кости определяются очаги измененного МР-сигнала
с ограничением диффузии при ДВИ
Fig. 4. MRI of the pelvic bones in the left ilium determines the foci of the altered MR signal with limited diffusion in DWI

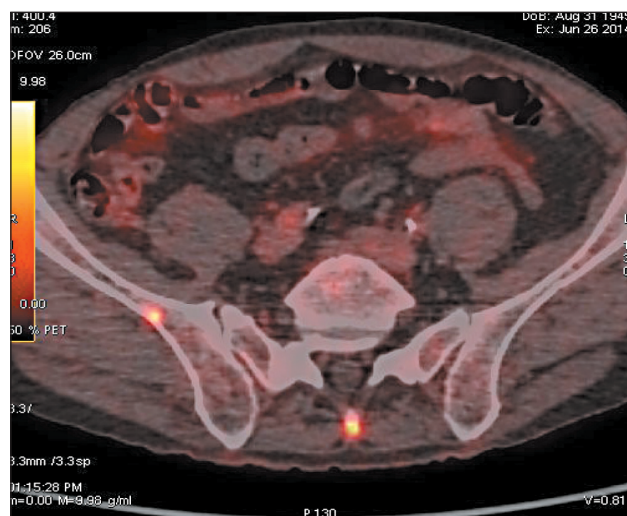


Рис. 5. ПЭТ/КТ. Определяются очаги патологической фиксации ФДГ (SUVmax=4,2) соответственно мелким очагам деструкции в S1 (3 мм), в теле правой подвздошной кости (3 мм)
Fig. 5. PET/CT with FDG. The foci of pathological fixation of FDG (SUVmax=4.2) are determined, respectively, to small foci of destruction in S1 (3 mm), in the body of the right iliac bone (3 mm)

результатами ПЭТ/КТ. Сигнальные изменения при МРТ позволили выявить 70 очагов поражения: 1 очаг измененного сигнала обнаружен в шейном отделе позвоночника, 21 очаг – в грудном отделе, 26 очагов – в поясничном отделе, 22 очага – в крестце и костях таза.

При сопоставлении результатов МРТ позвоночника и костей таза с данными ПЭТ/КТ в 3 случаях результаты МРТ расценены как ложноотрицательные, в 4 наблюдениях – как ложноположительные. Ложноотрицательные результаты были обусловлены расположением очагов поражения в участках скелета с компактной костной тканью и их небольшими размерами. Очаги размером 3–5 мм, не визуализируемые при МРТ, располагались в поперечном отростке С5, задних отделах крестца, в своде вертлужной впадины.

У 4 больных наряду с множественными истинными очагами метастатического поражения

скелета выявлялись очаги измененного сигнала, расположенные вблизи замыкательных пластинок в передних отделах тел позвонков, при этом высота тел была незначительно снижена. Дальнейший анализ этих изменений при динамическом наблюдении позволил расценить их как участки отека костного мозга в результате травматизации. Эти результаты были расценены как ложноположительные.

Клиническое наблюдение 3

Больной X., 69 лет. Аденокарцинома верхней доли левого легкого, cT2N1M0. ПЭТ/КТ с ФДГ: Определяются очаги патологической фиксации ФДГ (SUVmax=4,2) соответственно мелким очагам деструкции в S1 (3 мм), в крыле правой подвздошной кости (3 мм) (рис. 5). МРТ позвоночника и костей таза не выявила сигнальных изменений в скелете. В данном наблюдении мелкие метастатические очаги, выявленные при ПЭТ/КТ, не обнаружены при МРТ позвоночника и костей таза.

По данным ПЭТ/КТ в 1 (1,3 %) случае был получен ложноотрицательный результат, обусловленный выявленным впоследствии единичным склеротическим очагом в лонной кости размером 5 мм. При динамическом ПЭТ/КТ исследовании обратил на себя внимание участок склероза с невысоким уровнем захвата РФП, который при первичном анализе не был расценен как очаг вторичного поражения (SUV=2,2). При контроле через 3 мес отмечено незначительное увеличение размеров очага в лонной кости, повышение значений SUV до 4,4, а изменения костной структуры носили смешанный характер с наличием как склеротического, так и литического компонента. Ложноположительных результатов ПЭТ/КТ в данной группе обследованных пациентов выявлено не было.

Анализ результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении метастатического поражения позвоночника и костей таза у больных НРЛ, совпадающих с данными морфологической верификации, динамического наблюдения и в единичных случаях аутопсии, позволяет нам говорить о высокой диагностической значимости метода и использовать его в качестве «золотого стандарта». Сравнение

Таблица/Table

Диагностическая значимость МРТ в выявлении метастатического поражения позвоночника и костей таза у больных немелкоклеточным раком легкого

Diagnostic value of MRI in detecting metastatic lesions of the spine and pelvic bones in patients with non-small cell lung cancer

Метод/ Technique	Ложно-положительные/ False-positive	Ложно-отрицательные/ False-negative	Истинно-положительные/ True-positive	Истинно-отрицательные/ True-negative	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity	Точность/ Accuracy
МРТ с ДВИ/ MRI with DWI	4	3	66	211	94,3 %	97,6 %	97,5 %

результатов, полученных при МРТ с ДВИ, с «золотым стандартом» позволило оценить диагностическую значимость метода. Чувствительность МРТ с ДВИ в выявлении метастатического поражения позвоночника и костей таза составила 94,3 %, специфичность – 97,6 %, диагностическая точность – 97,5 % (таблица).

Заключение

На основании сравнительного анализа возможностей современных высокотехнологичных методов (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ позвоночника

и костей таза с ДВИ) в раннем выявлении костных метастазов НРЛ мы можем рекомендовать проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всем больным НРЛ с целью ранней диагностики костных метастазов, уточнения стадии заболевания и выбора адекватной тактики лечения. Однако с учетом высокой чувствительности и специфичности МРТ с ДВИ в выявлении поражения костей и существующих ограничений в доступности ПЭТ/КТ больным НРЛ в подобной ситуации показано проведение МРТ с ДВИ с целью исключения метастатического поражения скелета.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М., 2003. 454 с. [Davydov M.I., Polotskii B.E. Lung cancer. Moscow, 2003. 454 p. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shaxzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. 239 p. (in Russian)].
3. Ejima Y., Matsuo Y., Sasaki R. The current status and future of radiotherapy for spinal bone metastases. J Orthop Sci. 2015 Jul; 20(4): 585–92. doi: 10.1007/s00776-015-0720-x.
4. Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Особенности отдаленного метастазирования периферического немелкоклеточного рака легкого. Практическая медицина. 2012; 7(62): 163–165. [Laryukov A.V., Laryukova E.K. Distant metastasis features of peripheral non-small cell lung cancer. Practical Medicine. 2012; 7(62): 163–165. (in Russian)].
5. Machado Medeiros T., Altmayer S., Watte G., Zanon M., Basso Dias A., Henz Concatto N., Hoefel Paes J., Mattiello R., de Souza Santos F., Mohammed T.L., Verma N., Hochegger B. 18F-FDG PET/CT and whole-body MRI diagnostic performance in M staging for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2020 Jul; 30(7): 3641–3649. doi: 10.1007/s00330-020-06703-1.
6. Ohno Y., Takeshi Y., Takenaka D., Koyama H., Aoyagi K., Yui M. Comparison of Diagnostic Accuracy for TNM Stage Among Whole-Body MRI and Coregistered PET/MRI Using 1.5-T and 3-T MRI Systems and Integrated PET/CT for Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Roentgenol. 2020 Nov; 215(5): 1191–1198. doi: 10.2214/AJR.19.22565.
7. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Семенов И.И., Новиков С.Н. Лучевые и ядерные методы диагностики метастатических поражений скелета. Радиационная онкология и ядерная медицина. 2012; 2: 72–77. [Krzhivitskii P.I., Kanaev S.V., Semenov I.I., Novikov S.N. Radiology and nuclear methods in detection of bone metastases. Radiation Oncology and Nuclear Medicine. 2012; 2: 72–77. (in Russian)].
8. Сергеев Н.И., Нуднов Н.В. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии с использованием болюсного контрастного усиления. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2012; 2(3): 30–35. [Sergeev N.I., Nudnov N.V. Differential diagnosis of benign and malignant lesions of the spine according to magnetic resonance imaging with the use of bolus contrast enhancement. Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology. 2012; 2(3): 30–35. (in Russian)].
9. Dickinson F., Liddicoat A., Dhingra R., Finlay D. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases. Clin Radiol. 2000 Aug; 55(8): 653. doi: 10.1053/crad.2000.0418.
10. Bergquist T.H. MRI of the musculoskeletal system. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 204 p.
11. Li C., Liu Z.S., Du X.M., He L., Chen J., Wang W., Sun F., Du F., Luo Z.G., Xue Z.L., Zhao Y., Zhou C.W. Clinical value of whole-body magnetic resonance diffusion weighted imaging on detection of malignant metastases. Chin Med Sci J. 2009 Jun; 24(2): 112–6. doi: 10.1016/s1001-9294(09)60072-9.
12. Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А., Овчинников В.И. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности химиолучевого лечения при вторичном поражении позвоночника, костей таза. Медицинская визуализация. 2013; 1: 109–114. [Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Solodkii V.A., Ovchinnikov V.I. Magnetic-resonance tomography in an estimation of efficiency of chemotherapy and radiotherapy at metastasis disease of a spine and bone pelvis. Medical visualization. 2013; 1: 109–114. (in Russian)].

Поступила/Received 25.12.2020
Принята в печать/Accepted 03.08.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ларюков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом лучевой диагностики, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, «КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Казань, Россия). E-mail: larioukov@mail.ru. SPIN-код: 2784-6828. AuthorID (РИНЦ): 365332. ORCID: 0000-0002-4021-7648.

Хасанов Рустем Шамильевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, директор «КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 9198-5989. AuthorID (РИНЦ): 583867. ORCID: 0000-0003-4107-8608. Author ID (Scopus): 15048020700.

Афанасьева Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий центром для диагностики и лечения больных опухолями щитовидной железы и других эндокринных органов, ГАУЗ РК ОД МЗ РТ (г. Казань, Россия). SPIN-код: 9921-0860. AuthorID (РИНЦ): 264270. ORCID: 0000-0002-6187-2983. Author ID (Scopus): 57196436798. Researcher ID (WOS): AAE-2027-2020.

Ларюкова Елена Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, «КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России»; врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). SPIN-код: 8237-5694. AuthorID (РИНЦ): 828400. ORCID: 0000-0003-3536-7235.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ларюков Андрей Викторович: разработка концепции исследования, сбор и анализ данных, написание черновика рукописи.
Хасанов Рустем Шамильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Афанасьева Зинаида Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ларюкова Елена Константиновна: разработка концепции исследования, сбор и анализ данных, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey V. Laryukov, MD, DSc, Associate Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Republic Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Tatarstan Republic; Associate Professor of the Ultrasound Department, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the MH of RF, Assistant Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine (Kazan, Russia). E-mail: larioukov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4021-7648.

Rustem Sh. Khasanov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Institution 'Russian Medical Academy for Continuous Professional Education' of the Ministry of Health of Russian Federation, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine KSMA (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0003-4107-8608. Author ID (Scopus): 15048020700.

Zinaida A. Afanasyeva, Professor, Radiology and Palliative Medicine Department, Head of Center for Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid and Other Endocrine Organs Tumors (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0002-6187-2983. Author ID (Scopus): 57196436798. Researcher ID (WOS): AAE-2027-2020.

Elena K. Laryukova, MD, PhD, Associate Professor of the Radiology Department, Kazan State Medical Academy; Radiologist, Radiology Department, Republic Clinical Oncology Dispensary (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0003-3536-7235.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey V. Laryukov: study conception and design, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Rustem Sh. Khasanov: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Zinaida A. Afanasyeva: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Elena K. Laryukova: study conception, data analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Науменко Л.В., Красный С.А., Жилиева Е.П., Евмененко А.А., Жерко И.Ю. Анализ безметастатической выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров в зависимости от вида терапии первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 108–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-108-114

For citation: Naumenko L.V., Krasny S.A., Zhilyayeva K.P., Evmenenko A.A., Zherkol Y. Analysis of metastasis-free survival in patients with small choroid melanoma depending on the type of primary tumor treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 108–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-108-114

АНАЛИЗ БЕЗМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Л.В. Науменко, С.А. Красный, Е.П. Жилиева, А.А. Евмененко, И.Ю. Жерко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Беларусь

Республика Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной. E-mail: larisana@gmail.ru

Аннотация

Введение. Унифицированного подхода к ведению пациентов с меланомой хориоидеи (МХ) малых размеров (толщина до 3 мм, основание до 10 мм) не существует. Изучение развития метастатической болезни у данной категории пациентов является актуальным для выбора метода лечения. **Цель исследования** – оценить частоту развития метастатической болезни у пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров, пролеченных с использованием транспупиллярной термотерапии (ТТТ), фотодинамической терапии (ФДТ), брахитерапии (БТ). **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены сведения о 149 пациентах с меланомой хориоидеи, пролеченных в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с 2005 по 2018 г. Все включенные в исследование пациенты имели опухоли менее 10 мм в диаметре, менее 3 мм толщиной и не имели признаков системного прогрессирования до начала терапии. Все опухоли соответствовали стадии T1N0M0 (American Joint Committee on Cancer (AJCC)). С использованием ФДТ пролечено 44, с использованием ТТТ – 47, с использованием БТ – 58 пациентов. **Результаты.** Медиана наблюдения после брахитерапии составила 154 мес (12 лет), после ТТТ – 128 мес (10 лет), после ФДТ – 72 мес (6 лет). За период наблюдения системное прогрессирование было зарегистрировано у 1 (2,3 %) пациента после ФДТ и у 5 (10,6%) пациентов после ТТТ. У пациентов после БТ системного прогрессирования за период наблюдения выявлено не было. Все случаи развития метастатической болезни были ассоциированы с местным рецидивом или продолженным ростом МХ. **Обсуждение.** При применении лазерных методов 5-летняя безметастатическая выживаемость после ТТТ оказалась хуже, чем после ФДТ ($82 \pm 8,0$ % и $94 \pm 6,0$ % соответственно, $p < 0,001$). При этом в клинической практике в ряде случаев предпочтение может отдаваться лазерным методам лечения, позволяющим избежать постлучевых ретинопатий, так как для высокого качества жизни важное значение имеет сохранение остроты зрения. Отсутствие локального контроля опухоли можно считать суррогатным маркером развития метастатической болезни. **Заключение.** Лучшие результаты безметастатической выживаемости наблюдались после проведения брахитерапии. При развитии рецидивов или продолженном росте опухоли показано обследование, включая позитронно-эмиссионную томографию, для раннего выявления системного прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия, брахитерапия, безметастатическая выживаемость, органосохраняющее лечение.

ANALYSIS OF METASTASIS-FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH SMALL CHOROID MELANOMA DEPENDING ON THE TYPE OF PRIMARY TUMOR TREATMENT

L.V. Naumenko, S.A. Krasny, K.P. Zhylayeva, A.A. Evmenenko, I.Y. Zherko

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
agro-town Lesnoy, 223040, Minsk region, Republic of Belarus. E-mail: larisanau@mail.ru

Abstract

Background. There is no unified approach to the management of patients with small choroid melanoma (CM) (thickness up to 3 mm, base diameter up to 10 mm). The study of the development of metastases in these patients is of great significance for choosing an appropriate treatment method. **Purpose:** to assess the incidence of metastatic disease in patients with small CM, who were treated with transpupillary thermotherapy (TTT), photodynamic therapy (PDT), and brachytherapy (BT). **Material and Methods.** The retrospective study included 149 patients with CM, who were treated at the National Cancer Center of Belarus from 2005 to 2018. All patients had tumors less than 10 mm in diameter, less than 3 mm in thickness, and had no signs of systemic progression before starting therapy. All tumors corresponded to stage T1N0M0 (American Joint Committee on Cancer (AJCC)). 44 patients were treated with PDT, 47 with TTT, and 58 with BT. **Results.** The median follow-up time was 154 months (12 years) in patients treated with brachytherapy, 128 months (10 years) in patients treated with TTT and 72 months (6 years) in patients treated with PDT. During the follow-up period, metastases were observed in 1 (2.3 %) patient after PDT and in 5 (10.6 %) patients after TTT. In patients treated with BT, systemic progression was not recorded during the follow-up period. All cases of metastatic disease were associated with local recurrence or continued growth of CM. **Discussion.** The 5-year metastasis-free survival after TTT was worse than after PDT (82 ± 8.0 % and 94 ± 6.0 %, respectively, $p < 0.0001$). However, in some cases, preference can be given to laser treatment methods, allowing the patients to avoid post-radiation retinopathies. The lack of local control of the tumor can be considered a surrogate marker for the development of metastatic disease. **Conclusion.** The highest metastasis-free rates were observed after brachytherapy. Positron emission tomography is recommended for early detection of systemic progression of the disease.

Key words: choroid melanoma, uveal melanoma, transpupillary thermotherapy, photodynamic therapy, brachytherapy, metastatic-free survival, organ-preserving treatment.

Введение

Меланома сосудистой оболочки, или меланома хориоидеи (МХ) – опухоль, обладающая высоким злокачественным потенциалом, способностью к метастазированию с поражением в первую очередь печени и легкого. Дифференциальная диагностика МХ малых размеров (толщина до 3,0 мм, диаметр основания до 10 мм) зачастую затруднена из-за схожести ее клинических характеристик с атипичным невусом [1]. Учитывая возможность развития постлучевых осложнений и высокую вероятность потери зрения после лечения, распространенным подходом является динамическое наблюдение за пациентами с МХ малых размеров с решением вопроса о выборе метода лечения только при отрицательной динамике [1]. В то же время лечение первичного очага в сосудистой оболочке глаза при опухолях малых размеров позволяет с высокой вероятностью добиться устойчивого локального контроля. В мире широко используются как лучевые (брахитерапия с различными изотопами, стереотаксическая хирургия), так и лазерные методы (транспупиллярная термотерапия (ТТТ), фотодинамическая терапия (ФДТ)) [2]. Выбор метода обычно зависит от локализации, степени пигментации опухоли, ожиданий пациента.

Развитие системного прогрессирования при МХ приводит к фатальному исходу [3]. Метастатическая опухоль имеет низкую чувствительность к различным методам лечения, включая иммунотерапию, полихимиотерапию, вакцинотерапию [4–6]. Доказано, что вероятность метастазирования МХ в основном определяется биологией опухоли. Тем не менее существуют клинические предикторы неблагоприятного прогноза, а также ведется изучение влияния вида локального лечения на частоту развития метастазов. По литературным данным, после ТТТ системное прогрессирование наблюдается в единичных случаях [7–9]. После ФДТ в большинстве исследований метастатическая болезнь не регистрируется [10, 11]. В ретроспективном исследовании, включавшем сведения о 1 780 пациентах, показано, что при БТ и периоде наблюдения 10 лет риск системного метастазирования составляет 8,8 % (95 % ДИ: 6,9–11,1 %). Каждый дополнительный миллиметр толщины и диаметра опухоли повышает риск метастазирования [12].

Учитывая отсутствие единого подхода к выбору метода лечения МХ малых размеров и сложность определения тактики ведения пациентов, актуальными остаются исследования по оценке эффективности различных методов воздействия на

опухоль. Ранее нами была исследована эффективность методов лечения в достижении локального контроля [13, 14]. В настоящей статье приведены результаты сравнительного анализа безметастатической выживаемости пациентов с МХ малых размеров в зависимости от метода лечения.

Цель исследования – оценить частоту развития метастатической болезни у пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров, пролеченных с использованием транспупиллярной термотерапии, фотодинамической терапии, брахитерапии.

Материал и методы

В основу исследования легли данные Белорусского канцер-регистра и медицинской документации 149 пациентов с МХ (С69.3 по МКБ-10, TNM классификация ВОЗ (2018)) малых размеров, пролеченных в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 2005–18 гг. Исследование одобрено этическим комитетом РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

По классификации Shields, категории меланомы хориоидеи выделяются в зависимости от размеров опухоли: малые – с базальным диаметром менее 10 мм и толщиной менее 3 мм, средние – с базальным диаметром от 10 до 15 мм включительно и толщиной от 3 до 5 мм включительно, большие – с базальным диаметром более 15 мм и толщиной более 5 мм [15]. Все включенные в исследование пациенты имели опухоли менее 10 мм в диаметре, менее 3 мм толщиной и не имели признаков системного прогрессирования до начала терапии. Все опухоли соответствовали стадии T1N0M0 (American Joint Committee on Cancer (AJCC)). Размеры опухоли определялись по данным эхоскопии. В случае, когда изначально избиралась тактика активного наблюдения, в анализ включались размеры опухоли, полученные перед лечением. С использованием ФДТ пролечено 44, с использованием ТТТ – 47, с использованием БТ – 58 пациентов.

Для проведения ТТТ использовался диодный лазер с длиной волны 860 нм и мощностью излучения от 200 до 800 мВт. Во время процедуры опухольная

ткань прогревалась до 40–42 °С, индуцируя прямое повреждение клеток опухоли и некроз [16]. Для ФДТ в качестве фотосенсибилизатора применялся фотосенсибилизатор хлоринового ряда – фотолон. Мощность излучения лазера – 600 мВт/см², энергия – 50 Дж/см². Излучение активировало молекулы накопленного в сосудах опухоли фотосенсибилизатора, что, в свою очередь, приводило к генерации свободных радикалов и повреждению клеток опухоли [15]. ФДТ проводилась только на беспигментных опухолях, для пигментированных опухолей использовали ТТТ. Для проведения БТ использовались β-офтальмоаппликаторы с изотопами ¹⁰⁶Ru + ¹⁰⁶Rh. Расчетная доза на вершину опухоли составляла от 110 до 120 Гр.

Для проверки нормальности распределения признака использовался тест Колмогорова–Смирнова. Оценку достоверности различий в группах проводили с помощью критерия Краскелла–Уоллиса и Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (для попарных сравнений) для количественных данных, критерия χ^2 для сравнения качественных переменных.

Показатели 5-, 10-летней безметастатической выживаемости рассчитывались по Каплан–Мейеру. Исходом считали выявление верифицированных метастазов МХ. Случаи с отсутствием исхода и случаи, выбывшие из-под наблюдения, считали цензурированными. Медиана наблюдения в группах вычислялась обратным методом Каплана–Мейера. Оценка частоты развития метастатической болезни была проведена в соответствии с видом лечения, а также степенью локального контроля. Анализируемые группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Результаты

Всего в исследование было включено 149 пациентов с МХ малых размеров. Медиана наблюдения после брахитерапии составила 154 мес (12 лет), после ТТТ – 128 мес (10 лет), после ФДТ – 72 мес (6 лет). За период наблюдения системное прогрессирование было зарегистрировано в 6 (4 % от всех

Таблица 1/Table 1

Клинико-демографические характеристики групп пациентов
Clinical and demographic characteristics of patient groups

Характеристика/Characteristics	БТ/BT (n=58)	ТТТ/TTT (n=47)	ФДТ/FDT (n=44)
Средний возраст, лет/Average age, years	58,6 ± 14,4	59,08 ± 13,24	63,57 ± 10,6
Женский пол/Females	35 (60,0 %)	31 (65,6 %)	30 (68,18 %)
Базального диаметра опухоли, мм (медиана [интерквартильный размах (ИКР)])/ Basal tumor diameter, mm (median [interquartile range (ICR)])	6,75 [5,85; 8,02]	5,3 [3,5; 7,0]	6,65 [4,95; 8,05]
Толщина опухоли, мм (медиана [ИКР])/ Tumor thickness, mm (median [ICR])	2,4 [2,0; 2,6]	1,7 [1,2; 2,2]	1,75 [1,3; 2,37]

Таблица 2/Table 2

**Безметастатическая выживаемость пациентов с меланомой хориоидеи
в зависимости от типа терапии**

Metastasis-free survival of patients with choroid melanoma, depending on the type of therapy

Группа/Groups	3-летняя (SD)/3-years (SD)	5-летняя (SD)/5-years (SD)	10-летняя (SD)/10-years (SD)
БТ/BT	100 %	100 %	100 %
ТТТ/TTT	100 %	82 ± 8,0 %	82 ± 8,0 %
ФДТ/PDT	94 ± 6,0 %	94 ± 6,0 %	—

Примечание: $p_{\text{БТ-ТТТ}} < 0,0001$, $p_{\text{ТТТ-ФДТ}} < 0,0001$, $p_{\text{БТ-ФДТ}} = 0,568$.

Notes: $P_{\text{BT-TTT}} < 0,0001$, $p_{\text{TTT-PDT}} < 0,0001$, $p_{\text{BT-PDT}} = 0,568$,

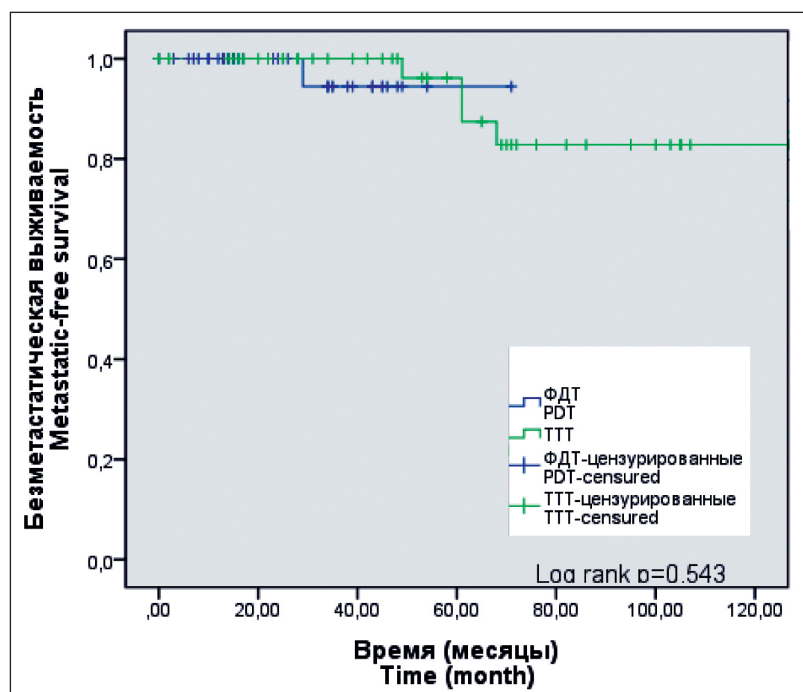


Рис. 1. Безметастатическая выживаемость пациентов после фотодинамической терапии и транспупиллярной термотерапии

Fig. 1. Metastasis-free survival of patients after photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy

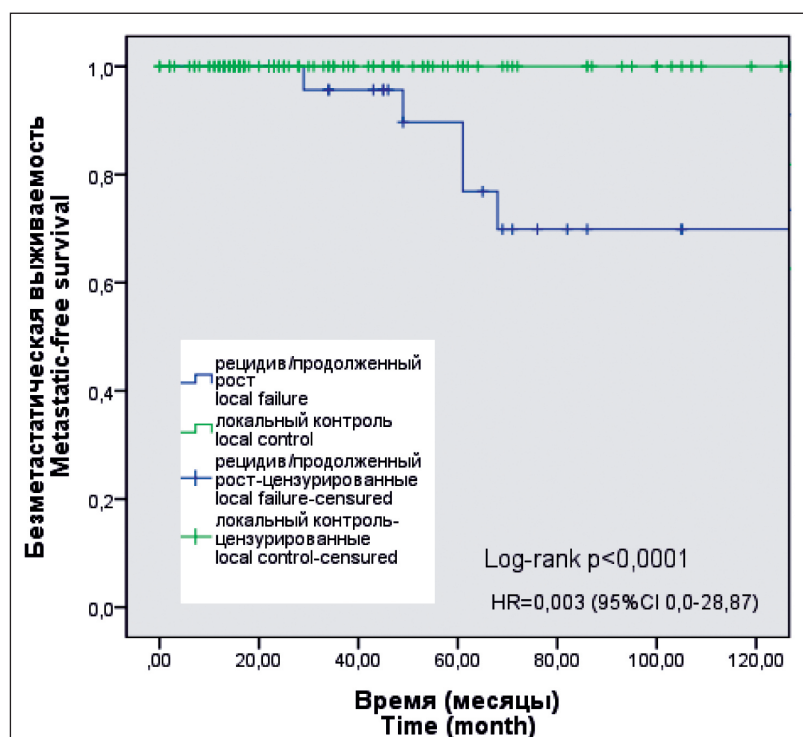


Рис. 2. Безметастатическая выживаемость пациентов в зависимости от степени локального контроля опухоли

Fig. 2. Metastasis-free survival of patients depending on the local control of the tumor

Таблица 3/Table 3

**Безметастатическая выживаемость пациентов с отсутствием локального контроля
после ТТТ и ФДТ**

Metastasis-free survival of patients with local failure after TTT and PDT

Группа/Groups	3-летняя (SD)/3-years (SD)	5-летняя (SD)/5-years (SD)	p
ТТТ/TTT	100 %	64 ± 14,0 %	0,004
ФДТ/PDT	85 ± 14,0 %	85 ± 14,0 %	

включенных в исследование) случаях. Метастазы МХ развились у одного пациента после ФДТ (2,3 % в группе после ФДТ) и у 5 пациентов после ТТТ (10,6 % в группе после ТТТ). У пациентов после БТ системного прогрессирования за период наблюдения зарегистрировано не было.

Безметастатическая выживаемость пациентов с МХ в зависимости от типа терапии представлена в табл. 2 и на рис. 1. Все случаи развития метастатической болезни были ассоциированы с местным рецидивом или продолженным ростом МХ (рис. 2).

В течение срока наблюдения местные рецидивы развились у 27 пациентов (18,12 % от всех включенных в исследование). После БТ местные рецидивы были зарегистрированы у 2 пациентов (3,4 % в группе после БТ), после ТТТ – у 14 (29,8 % в группе после ТТТ), после ФДТ – у 11 (25,0 % в группе после ФДТ). При попарных сравнениях различия в группах статистически значимы ($p < 0,001$). При достижении устойчивого локального контроля беспрогрессивная выживаемость в трех группах составила 100 % в течение всего периода наблюдения. Безметастатическая выживаемость пациентов после ТТТ и ФДТ в случае развития рецидива или продолженного роста опухоли представлена в табл. 3.

Обсуждение

В течение 10 лет после лечения первичного очага метастазы развились у 4 % пациентов с МХ малых размеров. При этом после проведения брахитерапии случаев системного прогрессирования зарегистрировано не было. При применении лазерных методов 5-летняя безметастатическая выживаемость после ТТТ оказалась хуже, чем после ФДТ ($82 \pm 8,0$ % и $94 \pm 6,0$ % соответственно, $p < 0,001$). При этом в клинической практике в ряде случаев предпочтение может отдаваться лазеротерапии, позволяющей избежать постлучевых ретинопатий, так как для высокого качества жизни важное значение имеет сохранение остроты зрения.

В литературе в основном представлены ретроспективные нерандомизированные исследования. Также описаны единичные случаи развития метастазов при опухолях малых размеров. Представлены результаты после проведенной ТТТ за период наблюдения от 4 до 10 лет, с толщиной опухоли от

2,5 до 4,5 мм [7–9]. При периоде наблюдения 10 лет только в одном исследовании зарегистрировано системное прогрессирование у 2 пациентов [8]. По данным ряда авторов, лечение МХ с толщиной опухоли от 1,3 мм до 5,7 мм и основанием от 4 мм до 16 мм с помощью ФДТ имеет хорошие результаты и в период наблюдения от 2 до 3 лет прогрессирование заболевания не регистрируется [10, 11]. По нашим данным, у пациентов без местных рецидивов и продолженного роста опухоли 3-летняя безметастатическая выживаемость также составила 100 %. Стоит отметить трудности сравнительной оценки данных, представленных разными авторами. Во многих случаях частота и эффективность метода зависят от материально-технического обеспечения клиники, опыта специалиста. Для выявления значимых различий исходов заболевания в зависимости от метода лечения необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

В последние годы показано, что риск системного прогрессирования МХ определяется не методом лечения первичного очага, а биологией опухоли. Молекулярно-генетический профиль МХ достаточно изучен, предложен ряд тестов для стратификации риска метастазирования МХ. Наиболее популярными методами являются выявление амплификации 3 хромосомы и установление профиля экспрессии определенных генов, ассоциированных с метастазированием [17–19]. Однако с клинической точки зрения целесообразность выполнения биопсии опухоли малых размеров вызывает сомнения. Кроме того, исследование биопсийного материала может быть малоинформативным из-за гетерогенности опухоли, которая характерна и для МХ малых размеров [17].

Согласно результатам проведенного анализа, все случаи системного прогрессирования были ассоциированы с местными рецидивами или продолженным ростом МХ. Выживаемость пациентов с местными рецидивами была достоверно хуже по сравнению с пациентами, у которых был достигнут устойчивый локальный контроль вне зависимости от типа терапии. Учитывая эти данные, отсутствие локального контроля опухоли можно считать суррогатным маркером развития метастатической болезни. Такой подход целесообразно использовать в проспективных клинических исследованиях

эффективности системных методов лечения пациентов с меланомой хориоидеи.

Заключение

Лечение пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза малых размеров позволяет достичь

высокой безметастатической выживаемости. При этом лучшие результаты наблюдались после проведения брахитерапии. При развитии рецидивов или продолженного роста показано обследование, включая ПЭТ, для раннего выявления системного прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray T.G., Markoe A.M., Gold A.S., Ehli F., Bermudez E., Wildner A., Latiff A. Long-term followup comparing two treatment dosing strategies of (125) I plaque radiotherapy in the management of small/medium posterior uveal melanoma. *J Ophthalmol.* 2013; 2013: 517032. doi: 10.1155/2013/517032.
2. Souto E.B., Zielinska A., Luis M., Carbone C., Martins-Gomes C., Souto S.B., Silva A.M. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jul; 84(1): 15–32. doi: 10.1007/s00280-019-03860-z.
3. Krantz B.A., Dave N., Komatsubara K.M., Marr B.P., Carvajal R.D. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017 Jan 31; 11: 279–289. doi: 10.2147/OPHTH.S89591.
4. Carvajal R.D., Schwartz G.K., Tezel T., Marr B., Francis J.H., Nathan P.D. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(1): 38–44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034.
5. Rodríguez-Cerdeira C., Carnero Gregorio M., López-Barcenas A., Sánchez-Blanco E., Sánchez-Blanco B., Fabbrocini G., Bardhi B., Sinani A., Guzman R.A. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 3264217. doi: 10.1155/2017/3264217.
6. Chi M., Dudek A.Z. Vaccine therapy for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Melanoma Res.* 2011 Jun; 21(3): 165–74. doi: 10.1097/CMR.0b013e328346554d.
7. Shields C.L., Shields J.A., Perez N., Singh A.D., Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology.* 2002 Feb; 109(2): 225–34. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00902-2.
8. Stoffelns B.M., Schoepfer K., Vetter J., Mirshahi A., Elflein H. Long-term follow-up 10 years after transpupillary thermotherapy (TTT) for small, posterior located malignant melanomas of the choroid. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011 Apr; 228(4): 277–83. doi: 10.1055/s-0031-1273207.
9. Yarovoy A.A., Magaramov D.A., Bulgakova E.S. Which choroidal melanoma should be treated with primary transpupillary thermotherapy? Our experience from 78 patients. *Eur J Ophthalmol.* 2010 Jan-Feb; 20(1): 186–93. doi: 10.1177/112067211002000126.
10. Fabian I.D., Stacey A.W., Harby L.A., Arora A.K., Sagoo M.S., Cohen V.M.L. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidal melanoma: a 3-year retrospective analysis. *Br J Ophthalmol.* 2018 Dec; 102(12): 1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
11. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina.* 2012 Jul; 32(7): 1356–62. doi: 10.1097/IAE.0b013e31822c28ec.
12. Shields C.L., Sioufi K., Srinivasan A., Di Nicola M., Masoomian B., Barna L.E., Bekerman V.P., Say E.A.T., Mashayekhi A., Emrich J., Komarnicky L., Shields J.A. Visual Outcome and Millimeter Incremental Risk of Metastasis in 1780 Patients With Small Choroidal Melanoma Managed by Plaque Radiotherapy. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Dec 1; 136(12): 1325–1333. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3881.
13. Науменко Л.В., Красный С.А., Жилиева Е.П., Евмененко А.А., Суценья Г.А. Энуклеация или органосохраняющая методика лечения меланомы сосудистой оболочки глаза? Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2020; 17(3): 320–328. [Naumenko L.V., Krasny S.A., Zhyliayeva E.P., Evmenenko A.A., Suschenya G.A. Is it enucleation or organ-sparing techniques for choroid melanoma treatment? Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series. 2020; 17(3): 320–328. (in Russian)]. doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-3-320-328.
14. Науменко Л.В. Транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза. *Biomedical Photonics.* 2020; 9(2): 29 2013–35. [Naumenko L.V. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma. *Biomedical Photonics.* 2020; 9(2): 29 2013–35. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-29-35.
15. Kaliki S., Shields C.L., Shields J.A. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(2): 93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
16. Souto E.B., Zielinska A., Luis M., Carbone C., Martins-Gomes C., Souto S.B., Silva A.M. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jul; 84(1): 15–32. doi: 10.1007/s00280-019-03860-z.
17. Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Augsburger B.D. Frequency and implications of discordant gene expression profile class in posterior uveal melanomas sampled by fine needle aspiration biopsy. *Am J Ophthalmol.* 2015 Feb; 159(2): 248–56. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.026.
18. Corrêa Z.M., Augsburger J.J. Independent Prognostic Significance of Gene Expression Profile Class and Largest Basal Diameter of Posterior Uveal Melanomas. *Am J Ophthalmol.* 2016 Feb; 162: 20–27.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.11.019.
19. Walter S.D., Chao D.L., Feuer W., Schiffman J., Char D.H., Harbour J.W. Prognostic Implications of Tumor Diameter in Association With Gene Expression Profile for Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jul 1; 134(7): 734–40. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0913.

Поступила/Received 01.02.2021

Принята в печать/Accepted 16.03.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Науменко Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь). E-mail: larisanaeu@mail.ru. SPIN-код: 4610-7144. ORCID: 0000-0002-1875-9176. Researcher ID (WOS): AAD-8780-2021. Author ID (Scopus): 57214020759.

Красный Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь). SPIN-код: 7605-4581. ORCID: 0000-0003-3244-5664. Researcher ID (WOS): AAD-5501-2021. Author ID (Scopus): 36923442100.

Жилиева Екатерина Павловна, врач-офтальмолог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь). ORCID: 0000-0003-2964-6895. SPIN-код: 3990-1366. Researcher ID (WOS): AAD-4518-2021. Author ID (Scopus): 57211646464.

Евмененко Алеся Александровна, кандидат медицинских наук, специалист группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь). SPIN-код: 2668-3650. ORCID: 0000-0001-6335-1404. Researcher ID (WOS): AAD-4408-2021. Author ID (Scopus): 57194533128.

Жерко Ирина Юрьевна, врач-офтальмолог, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь). SPIN-код: 4612-1214. ORCID: 0000-0002-5134-3666. Researcher ID (WOS): AAC-8230-2021. Author ID (Scopus): 57211385721.

ВКЛАД АВТОРОВ

Науменко Лариса Владимировна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

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

Жиляева Екатерина Павловна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Евмененко Аlesia Александровна: статистическая обработка, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жерко Ирина Юрьевна: составление черновика рукописи, статистическая обработка, анализ научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Naumenko, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Head and Neck Cancer and Central Nervous System Cancer, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrova (Minsk, Belarus). E-mail: larisanau@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1875-9176. Researcher ID (WOS): AAD-8780-2021. Author ID (Scopus): 57214020759.

Sergey A. Krasny, MD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0003-3244-5664. Researcher ID (WOS): AAD-5501-2021. Author ID (Scopus): 36923442100.

Ekaterina P. Zhilyaeva, MD, Ophthalmologist, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrova (Minsk, Belarus). Researcher ID (WOS): AAD-4518-2021. Author ID (Scopus): 57211646464.

Alesia A. Evmenenko, MD, Department of Cancer Prevention and Control, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrova (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0001-6335-1404. Researcher ID (WOS): AAD-4408-2021. Author ID (Scopus): 57194533128.

Irina Yu. Zherko, MD, Ophthalmologist, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrova (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-5134-3666. Researcher ID (WOS): AAC-8230-2021. Author ID (Scopus): 57211385721.

AUTHOR CONTRIBUTION

Larisa V. Naumenko: study conception, drafting of the manuscript, final approval of the manuscript.

Sergey A. Krasny: research supervision, critical revision for valuable intellectual content.

Ekaterina P. Zhilyaeva: research supervision, critical revision for valuable intellectual content.

Alesia A. Evmenenko: statistical data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Irina Yu. Zherko: drafting of the manuscript, statistical data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-115-122
УДК: 616.65-006.6-073.756.8

Для цитирования: Вязьмин В.В., Зуков Р.А., Чанчикова Н.Г., Левченко Е.А., Чернов В.И. Современные возможности ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 115–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-115-122

For citation: Vyazmin V.V., Zukov R.A., Chanchikova N.G., Levchenko E.A., Chernov V.I. Modern opportunities of PET/CT in the diagnosis of prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 115–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-115-122

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Вязьмин^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}, Н.Г. Чанчикова³, Е.А. Левченко¹,
В.И. Чернов^{4,5}

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: gonner@mail.ru¹
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²
Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16²
Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, г. Красноярск, Россия³
Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16/11³
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия⁴
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5⁴
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия⁵
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 30⁵

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о возможностях позитронной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) в диагностике, стадировании и оценке эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ). **Материал и методы.** Проведены поиск и анализ крупнейших отечественных и англоязычных баз данных (Elibrary, PubMed, Elsevier и др.) по данной проблеме. Найдено 37 источников, посвященных изучению результатов клинических исследований диагностических возможностей ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП). **Результаты.** В обзоре представлены данные о возможностях ПЭТ/КТ с различными РФЛП в диагностике первичной опухоли предстательной железы, визуализации лимфогенных и отдаленных метастазов, а также в оценке эффективности лечения. **Заключение.** Проведенный обзор литературы показал, что применение ПЭТ/КТ при РПЖ во многом зависит от выбранного РФЛП. При этом именно ПЭТ/КТ с РФЛП, основанными на простатическом специфическом мембранном антигене (ПСМА), является наиболее перспективным методом обследования пациентов с РПЖ и может быть рекомендован в качестве дополнительного исследования в тех случаях, когда другие методы лучевой диагностики не дают однозначного ответа. Актуальной остается разработка новых и совершенствование уже используемых РФЛП, которые позволят повысить чувствительность, специфичность и точность диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения РПЖ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная компьютерная томография, рак предстательной железы, первичная диагностика, метастазы, ответ на лечение, ПСМА.

MODERN OPPORTUNITIES OF PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

V.V. Vyazmin^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}, N.G. Chanchikova³, E.A. Levchenko¹,
V.I. Chernov^{4,5}

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia¹

1, Partizana Zheleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia²

16, 1-st Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia²

The Center of Nuclear Medicine of the Siberian Research Clinical Centre, FMBA of Russia,
Krasnoyarsk, Russia³

16/11, 1-st Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia³

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science,
Tomsk, Russia⁴

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia⁴

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia⁵

30, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russia⁵

Abstract

The purpose is to present a modern data on the possibilities of positron emission computed tomography combined with computed tomography (PET/CT) in the diagnosis, staging and monitoring of prostate cancer (PC). **Material and Methods.** A search and analysis of the largest domestic and English-language databases (Elibrary, PubMed, Elsevier, etc.) on this problem was carried out. 37 sources were found devoted to studying the results of clinical trials of the diagnostic capabilities of PET/CT with various radiopharmaceuticals. **Results.** The presented data on the possibilities of PET/CT with various radiopharmaceuticals in the diagnosis of primary prostate cancer, imaging of lymphogenous and distant metastases, as well as in assessing the effectiveness of treatment. **Conclusion.** This review of the literature showed that the use of PET/CT in prostate cancer largely depends on the chosen radiopharmaceutical. Moreover, it is PET/CT with PSMA-based radiopharmaceuticals that is the most promising method for examining patients with prostate cancer and can be recommended as an additional study in cases where other methods of radiation diagnostics do not give an unambiguous answer. The development of new and improving the already used radiopharmaceuticals, which will increase the sensitivity, specificity and accuracy of the diagnosis, staging, monitoring and prognosis of treatment of prostate cancer, remains relevant.

Key words: positron emission computed tomography, prostate cancer, primary diagnosis, metastases, response to treatment, PSMA.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин, занимая второе место (14,9 %) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России и 3-е место (8,2 %) в структуре смертности от ЗНО после рака трахеи, бронхов, легкого и опухолей желудка. За последние 10 лет интенсивные показатели заболеваемости РПЖ в России выросли на 87,7 %, стандартизованные – на 57,9 % [1].

Несмотря на значительные успехи в выявлении ЗНО, традиционные методы диагностики имеют ряд недостатков, не позволяющих обеспечить точное стадирование РПЖ. Кроме того, необходимо совершенствовать методы дифференциальной диагностики локального рецидива РПЖ и/или отдаленных метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом (БХР) [2].

Первичным методом лучевой диагностики предстательной железы по-прежнему остается трансректальное ультразвуковое исследование

(ТРУЗИ). Этот способ имеет ряд достоинств, включая простоту и доступность метода, отсутствие ионизирующего излучения и относительно низкую стоимость, однако главный недостаток метода – невысокая диагностическая точность в первичном выявлении опухолей предстательной железы (около 40 %) – перевешивает все его преимущества [3]. Компьютерная томография (КТ) широко используется в диагностике ЗНО органов грудной и брюшной полостей, но имеет невысокую диагностическую ценность в визуализации органов малого таза [2]. Учитывая вышесказанное, на первый план в вопросе первичной диагностики РПЖ выходит мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ). Обладая несомненными преимуществами в чувствительности и специфичности перед другими лучевыми методами исследований в первичной диагностике опухолей предстательной железы, точность мпМРТ у пациентов с низким уровнем риска все же далека от идеала [4]. Это означает, что

биопсия под контролем визуализирующих методик по-прежнему будет востребована у пациентов с неоднозначными результатами мпМРТ [5]. Несмотря на появление технологии внутрисосудистых (in-bore) МРТ-ориентированных биопсий и их несомненное преимущество в точности обнаружения РПЖ перед стандартной биопсией предстательной железы под контролем УЗИ (точность метода 88 % против 55 %, $p < 0,001$), массовое применение in-bore биопсии является дорогостоящим и нецелесообразным (учитывая огромный объем биопсий предстательной железы, проводимых ежегодно во всем мире, в т.ч. около 1 млн только в США). Кроме того, процедура отличается длительностью и необходимостью использования специального оборудования из-за магнитного поля [6]. Данные ограничения решает МРТ/УЗИ fusion-биопсия, позволяющая совмещать две модальности изображения, в том числе в режиме реального времени. Первоначально проводится мпМРТ органов малого таза, далее изображения в формате DICOM передаются в базу данных УЗ-аппарата, где с помощью сенсора положения, встроенного в датчик, происходит процедура наложения (совмещения) двух изображений. В результате становится возможным точное взятие биопсии из подозрительных участков, выявленных на мпМРТ [7].

У больных РПЖ промежуточного и высокого риска, а также у пациентов с БХР обязательно проведение стадирования заболевания, включающее в себя КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию [8]. КТ и МРТ предназначены для определения структурных изменений и имеют ограничения разрешающей способности при выявлении метастатических очагов поражения до 8–10 мм [9]. Остеосцинтиграфия, которая характеризуется высокой чувствительностью (85–95 %) и позволяет исследовать весь скелет за одно исследование в планарном режиме без использования гибридных ОФЭКТ/КТ томографов, обладает относительно невысокой по современным меркам специфичностью метода – 60–70 % [10].

Большинство ограничений, представленных выше, могут быть преодолены с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ или МРТ. Радионуклидная часть исследования отображает процессы, происходящие на метаболическом уровне в организме, которые возникают раньше, чем изменения, регистрируемые «анатомическими» методами визуализации. Ведущую роль в радионуклидной диагностике играет выбранный РФЛП, позволяющий как отразить физиологические процессы организма, так и избирательно накопиться в определенном органе или клетках [9].

В настоящий момент наиболее распространенным и универсальным РФЛП в визуализации злокачественных новообразований является фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F (^{18}F -ФДГ), с ней

проводится более 95 % всех исследований. Механизм поглощения данного препарата базируется на эффекте Варбурга, основанном на способности быстро размножающихся клеток производить энергию преимущественно при помощи очень быстрого гликолиза с последующим образованием молочной кислоты, а не посредством медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода, как в большинстве нормальных клеток. Таким образом, накопление ^{18}F -ФДГ происходит в активно пролиферирующих клетках, к которым относятся клетки опухоли, очаги воспаления и инфекций, что может привести к трудностям в дифференциальной диагностике [11]. Согласно проведенным исследованиям, накопление ^{18}F -ФДГ может происходить в нормальной ткани, при доброкачественной гиперплазии и в злокачественных клетках предстательной железы [12]. Показана прямая связь между накоплением ^{18}F -ФДГ и суммой Глисона. При выбранной границе SUV_{max} в 2,8 чувствительность и специфичность при опухолях с суммой Глисона ≤ 5 и Глисоном ≥ 6 составила 62 % и 80 % соответственно [13]. R. Minamimoto et al. оценили использование ^{18}F -ФДГ при выявлении РПЖ у 50 пациентов с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови, которым была выполнена последующая биопсия предстательной железы. Чувствительность и специфичность составили 51,9 % и 75,7 % для всей предстательной железы, 73 % и 64 % для периферической зоны и 22,7 % и 85,9 % для центральной зоны соответственно. Авторы пришли к выводу, что данный РФЛП может быть полезен для выявления РПЖ периферической зоны у мужчин с суммой Глисона > 7 [14]. Тем не менее, как было показано той же группой исследователей в японской общенациональной программе скрининга ЗНО при помощи ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, у бессимптомных пациентов без наличия в анамнезе ЗНО в течение 2006–09 гг., ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ продемонстрировали низкую чувствительность (37 %) при обнаружении РПЖ [15].

В другом ретроспективном исследовании сравнивались ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и МРТ малого таза у пациентов с подозрением на РПЖ, чувствительность при обнаружении ЗНО предстательной железы была в разы выше при МРТ (88 %) и ^{11}C -холин ПЭТ/КТ (73 %) по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (31 %) [16].

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не может быть рекомендована в первичной диагностике ЗНО предстательной железы или при оценке распространенности опухолевого процесса у больных РПЖ из-за низкой чувствительности данного РФЛП. Однако ПЭТ/КТ с глюкозой может быть полезна в подгруппе пациентов с низкодифференцированными (сумма Глисона > 7) опухолями предстательной железы.

Столь неоднозначные результаты в визуализации РПЖ привели к поиску других РФЛП,

способных улучшить диагностическую точность метода. Одним из таких препаратов стал холин, меченный углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипида клеточных мембран. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках РПЖ приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток. Являясь неспецифичным РФЛП, как и ^{18}F -ФДГ, холин может накапливаться как в нормальной ткани, так и при доброкачественной гиперплазии, и в злокачественных клетках рака предстательной железы [17].

М. Farsad et al. при оценке потенциала применения ^{11}C -холина для первичной диагностики локализованного морфологически подтвержденного РПЖ у 36 пациентов получены следующие результаты: чувствительность – 66 %, специфичность – 81 %, диагностическая точность – 71 %, прогностическая ценность положительного результата (ППЦ) – 87 % и прогностическая ценность отрицательного результата (ОПЦ) – 55 % [18]. Это и другие исследования [18, 19] показали, что холин, хорошо аккумулируясь в большинстве злокачественных клеток предстательной железы, не позволяет использовать данный РФЛП для первичной диагностики опухолевого поражения предстательной железы из-за значительного количества ложноотрицательных результатов. Эта закономерность возникает в результате способности холина накапливаться при доброкачественных и воспалительных процессах предстательной железы. Поэтому авторы посчитали рутинное применение этого РФЛП нецелесообразным для первичной диагностики ЗНО РПЖ.

В то же время холин неплохо себя зарекомендовал для оценки распространенности процесса. В работе, включившей 130 пациентов, подготовленных к радикальной простатэктомии с РПЖ среднего и высокого риска, чувствительность в обнаружении опухолевого поражения лимфатических узлов составила 66 %, специфичность – 96 %, ППЦ – 82 % и ОПЦ – 92 % [20]. Эти данные подтверждаются в исследовании R. Schiavina et al., проводивших оценку 57 пациентов с той же целью, при этом чувствительность составила 60 %, специфичность – 97 %, ППЦ – 90 %, ОПЦ – 87 % и диагностическая точность – 87 % [21].

ПЭТ/КТ с холином также показывает многообещающие результаты в обнаружении костных метастазов. Поскольку холин, в отличие от РФЛП основанных на фосфатных комплексах – основных препаратах, используемых при диагностике костных метастазов у больных РПЖ, – не накапливается в очагах дегенеративных изменений костной системы, он способен успешно дифференцировать вторичное поражение костной системы и дегене-

ративные процессы. Благодаря этой особенности, ПЭТ/КТ с холином является хорошей альтернативой для остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторидом натрия (^{18}F -NaF) [22]. При сравнительном анализе результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF и планарной остеосцинтиграфии с фосфатными комплексами при выявлении костных метастазов у больных РПЖ оба РФЛП, используемых при ПЭТ/КТ, показали более высокую чувствительность и специфичность, чем остеосцинтиграфия. При этом ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показала более высокую специфичность и более низкую чувствительность, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF, в диагностике вторичного поражения костной системы у больных РПЖ [23].

В отношении диагностики рецидива РПЖ холин также демонстрирует неплохие результаты. В работе И.П. Асланиди и др., проведенной в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с января 2013 г. по март 2015 г., было выполнено и проанализировано 85 исследований. Получены следующие данные: диагностическая точность – 74 % (95 % ДИ 68–82), чувствительность – 66 ± 12 %, специфичность – 86 ± 8 %, ППЦ – 87 ± 7 % и ОПЦ – 64 ± 12 % [24]. В исследовании G. Giovacchini и соавт., включавшем результаты ПЭТ/КТ 358 пациентов, аналогичные показатели составили 89, 85, 93, 91 и 87 % [25]. Такие высокие значения, полученные авторами, скорее всего, связаны с гораздо большей выборкой пациентов, включенных в исследование. По результатам большого метаанализа, включившего 14 наиболее актуальных статей, суммарная диагностическая точность ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином составила 58 % (95 % ДИ 55–60) [26]. Важно отметить, что выполнение ПЭТ/КТ с холином в короткие сроки после введения гормональных препаратов снижает показатели чувствительности метода. С. Fucio et al. в своей работе приходят к выводу о снижении накопления холина опухолевыми клетками на фоне недавнего приема гормональных препаратов [27].

Простатический специфический мембранный антиген (ПСА), также известный как глутаматкарбоксипептидаза II и N-ацетилированная альфа-связанная кислая дипептидаза I, является трансмембранным белком, действующим в организме как фермент при поглощении питательных веществ, участвует в миграции клеток, их выживаемости и пролиферации. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Выделение ПСА в опухолевых клетках при РПЖ повышается в 100–1000 раз по сравнению с нормальными эпителиальными клетками. Исследования показывают прямую связь между гиперэкспрессией ПСА на поверхности клеток РПЖ и степенью дифференцировки первичной опухоли, появлением метастатического поражения или кастрационной резистентности. Более того, уровень ПСА может служить неза-

висимым прогностическим фактором. Физиологическая экспрессия ПСМА наблюдается в слезных и слюнных железах, печени, селезенке, тонкой и толстой кишке, почках [28].

Применение РФЛП, основанных на ПСМА, выводит диагностику на другой уровень, в отличие от ранее рассмотренных глюкозы и холина, РФЛП с ПСМА являются опухолеспецифичными, таргетными препаратами. Превосходство ПЭТ-КТ с ПСМА по диагностической точности над холином отражено в исследовании A. Afshar-Oromieh et al., где было выполнено сравнение диагностической эффективности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА и с ^{18}F -холином в определении локализации патологических очагов у 37 больных с биохимическим рецидивом РПЖ. Продемонстрировано диагностическое превосходство ^{68}Ga -ПСМА над ^{18}F -холином в обнаружении метастазов РПЖ: 78 очагов у 32 пациентов против 56 очагов у 26 пациентов. Кроме того, оказалось, что различие в чувствительности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА и с ^{18}F -холином значительно увеличивается при низких уровнях ПСА. При ПСА > 2,82 нг/мл с помощью ^{68}Ga -ПСМА удалось обнаружить очаги у 100 % пациентов, а с помощью ^{18}F -холина – у 91 % пациентов, в то время как при ПСА < 2,82 нг/мл различие в чувствительности было существенное – 69 % против 44 % соответственно [29]. В работе T. Maurer et al. исследованы диагностические возможности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА при первичном стадировании РПЖ у пациентов среднего и высокого риска. Результаты показали, что по чувствительности (65,9 % против 43,9 %) и специфичности (98,9 % против 85,4 %) ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА превосходит КТ и МРТ [30].

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение ПЭТ-КТ с ПСМА у больных РПЖ наиболее целесообразно выполнять с целью первичного стадирования больных РПЖ среднего и высокого риска, а также при поиске опухолевого очага у пациентов с биохимическим рецидивом заболевания и уровнями ПСА > 1 нг/мл [31].

Предполагается, что это связано с влиянием андрогенной депривационной терапии (АДТ) на экспрессию ПСМА на поверхности опухолевых клеток. Множество исследований предполагают, что краткосрочная АДТ увеличивает экспрессию ПСМА. С другой стороны, длительная АДТ снижа-

ет поглощение ПСМА-лиганда за счет уменьшения размеров опухолевого поражения [32–34]. Также выполнение ПЭТ-КТ с ПСМА может быть показано с целью навигации для прицельной биопсии предстательной железы у лиц с высокой вероятностью РПЖ и отрицательными результатами предыдущих биопсий [35]. Мониторинг системного лечения метастатической кастрационно-резистентной и чувствительной к гормонотерапии формы РПЖ и оценка эффективности радионуклидной терапии также являются показаниями к ПЭТ диагностике с ПСМА [36–37].

Заключение

Проведенный обзор литературы показал, что применение ПЭТ/КТ при РПЖ во многом зависит от выбранного РФЛП. Наиболее распространенный и популярный РФЛП ^{18}F -ФДГ продемонстрировал посредственные результаты при визуализации РПЖ и не должен являться препаратом выбора при данной патологии. Холин, будучи не убедительным препаратом для первичного выявления РПЖ, неплохо зарекомендовал себя в оценке поражения лимфатической системы и диагностике рецидива РПЖ. Его возможности в визуализации костного метастазирования превосходят планарную остеосцинтиграфию и сопоставимы с ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF.

ПЭТ/КТ с РФЛП, основанными на ПСМА, является наиболее перспективным диагностическим методом обследования пациентов с РПЖ и может быть рекомендована в качестве дополнительного исследования в тех случаях, когда другие методы лучевой диагностики не дают однозначного ответа. Кроме того, ПЭТ/КТ с ПСМА является наиболее чувствительным методом в определении распространенности РПЖ, дающим возможность оценивать эффективность лечения, а также прогнозировать течение опухолевого процесса на ранних сроках после начала лечения. Перспективной является возможность влиять на количество ПСМА рецепторов на поверхности опухолевых клеток с помощью АДТ. Актуальной остается разработка новых и совершенствование используемых РФЛП, которые позволят повысить чувствительность, специфичность и точность диагностики, мониторинга и прогноза эффективности лечения РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Turpin A., Girard E., Baillet C., Pasquier D., Olivier J., Villers A., Puech P., Penel N. Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review of the Literature. *Front Oncol.* 2020 Jan 31; 10: 55. doi: 10.3389/fonc.2020.00055.
3. Lopes P.M., Sepúlveda L., Ramos R., Sousa P. The role of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: new contributions. *Radiol Bras.* 2015 Jan-Feb; 48(1): 7–11. doi: 10.1590/0100-3984.2013.0010.
4. Tangel M.R., Rastinehad A.R. Advances in prostate cancer imaging. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1337. doi: 10.12688/f1000research.14498.1.

5. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., Gabe R., Kaplan R., Parmar M.K., Collaco-Moraes Y., Ward K., Hindley R.G., Freeman A., Kirkham A.P., Oldroyd R., Parker C., Emberton M.; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017 Feb 25; 389(10071): 815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
6. Sarkar S., Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomed Eng Comput Biol.* 2016 Mar 2; 7(Suppl 1): 1–15. doi: 10.4137/BECB.S34255.
7. Коссов Ф.А., Камолов Б.Ш., Абдуллин И.И., Баранова Е.О., Шориков М.А., Панов В.О., Турин И.Е., Матвеев В.Б., Григорьев Н.А., Долгушин Б.И. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2017; 13(3): 61–70. [Kossov P.A., Kamolov B.S., Abdullin I.I., Baranova E.O., Shorikov M.A., Panov V.O., Turin I.E., Matveev V.B., Grigor'ev N.A., Dolgushin B.I. The use of MRI/ultrasound fusion biopsy in the diagnosis of

clinically significant prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017; 13(3): 61–70. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-61-70.

8. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (cited 09.04.2020).

9. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17(1): 220–231. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choyznzonov E.L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(1): 220–231. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.

10. Глушков Е.А., Кисличенко А.Г., Рамазанова М.С. Эффективность ОФЭКТ/КТ в обнаружении костных метастазов при раке молочной железы и простаты. Сибирский онкологический журнал. 2015; (6): 19–25. [Glushkov E.A., Kislichenko A.G., Ramazanova M.S. The diagnostic efficacy of SPECT/CT in detection of bone metastasis in patients with breast and prostatic cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; (6): 19–25. (in Russian)].

11. Shen B., Huang T., Sun Y., Jin Z., Li X.F. Revisit 18F-fluorodeoxyglucose oncology positron emission tomography: «systems molecular imaging» of glucose metabolism. *Oncotarget*. 2017 Jun 27; 8(26): 43536–43542. doi: 10.18632/oncotarget.16647.

12. Shen G., Liu J., Jiang X., Li F., Zeng H., Huang R., Kuang A. 18F-FDG PET/CT is still a useful tool in detection of metastatic extent in patients with high risk prostate cancer. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (7): 6905–6913.

13. Shiiba M., Ishihara K., Kimura G., Kuwako T., Yoshihara H., Sato H., Kondo Y., Tsuchiya S., Kumita S. Evaluation of primary prostate cancer using 11C-methionine-PET/CT and 18F-FDG-PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2012 Feb; 26(2): 138–45. doi: 10.1007/s12149-011-0551-6.

14. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med*. 2016 Nov; 46(6): 502–506. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004.

15. Minamimoto R., Senda M., Jinnouchi S., Terauchi T., Inoue T. Detection of prostate cancer by an FDG-PET cancer screening program: results from a Japanese nationwide survey. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2014; 2(1): 19–23.

16. Jadvar H. Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul; 40 Suppl 1(0 1): S5–10. doi: 10.1007/s00259-013-2361-7.

17. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2008 Dec; 49 (12): 2031–2041. doi: 10.2967/jnumed.108.050658.

18. Farsad M., Schiavina R., Castellucci P., Nanni C., Corti B., Martorana G., Canini R., Grigioni W., Boschi S., Marengo M., Pettinato C., Salizzoni E., Monetti N., Franchi R., Fanti S. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med*. 2005 Oct; 46(10): 1642–9.

19. Souvatzoglou M., Weirich G., Schwarzenboeck S., Maurer T., Schuster T., Bundschuh R.A., Eiber M., Herrmann K., Kuebler H., Wester H.J., Hoefler H., Gschwend J., Schwaiger M., Treiber U., Krause B.J. The sensitivity of [11C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 1; 17(11): 3751–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2093.

20. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G., Vali R., Waldenberger P., Stoiber F., Nader M., Gruy B., Janetschek G., Langsteiger W. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010 Mar; 254(3): 925–33. doi: 10.1148/radiol.09090413.

21. Schiavina R., Scattoni V., Castellucci P., Picchio M., Corti B., Briganti A., Franceschelli A., Sanguedolce F., Bertaccini A., Farsad M., Giovacchini G., Fanti S., Grigioni W.F., Fazio F., Montorsi F., Rigatti P., Martorana G. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol*. 2008 Aug; 54(2): 392–401. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.030.

22. Wondereg M., van der Zant F.M., van der Ploeg T., Knol R.J. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2013; 34(10): 935–45. doi: 10.1097/MNM.0b013e328364918a.

23. Beheshti M., Rezaee A., Geinitz H., Loidl W., Pirich C., Langsteiger W. Evaluation of Prostate Cancer Bone Metastases with 18F-NaF and 18F-Fluorocholine PET/CT. *J Nucl Med*. 2016 Oct; 57(Suppl 3): 55S–60S. doi: 10.2967/jnumed.115.169730.

24. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухорткова О.В., Сильченков А.В., Роцин Д.А., Корякин А.В., Иванов С.А., Широкопад В.И. ПЭТ/КТ с 11С-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы

у пациентов с биохимическим прогрессированием. *Онкоурология*. 2015; 11(3): 79–86. [Aslanidis I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Silchenkov A.V., Roshin D.A., Koryakin A.V., Ivanov S.A., Shirokorad V.I. 11C-Choline PET/CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA. *Cancer Urology*. 2015; 11(3): 79–86. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86.

25. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E., Bettinardi V., Gianoli L., Scattoni V., Cozzarini C., Di Muzio N., Rigatti P., Fazio F., Messa C. Predictive factors of [(11)C] choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Feb; 37 (2): 301–9. doi: 10.1007/s00259-009-1253-3.

26. Treglia G., Ceriani L., Sadeghi R., Giovacchini G., Giovannella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014 May; 52(5): 725–33. doi: 10.1515/ccml-2013-0675.

27. Fuccio C., Schiavina R., Castellucci P., Rubello D., Martorana G., Celli M., Malizia C., Profitos M.B., Marzola M.C., Pettinato V., Fanti S. Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(11): 1985–9. doi: 10.1007/s00259-011-1867-0.

28. Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. Молекулярная медицина. 2018; 16(4): 3–8. [Bragina O.D., Chernov V.I., Larkina M.S., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A. Prostate specific membrane antigen: current possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018; 16 (4): 3–8. (in Russian)]. doi: 10.29296/24999490-2018-04-01.

29. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Holland-Letz T., Hadaschik B.A., Giesel F.L., Debus J., Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan; 41(1): 11–20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5.

30. Maurer T., Gschwend J.E., Rauscher I., Souvatzoglou M., Haller B., Weirich G., Wester H.J., Heck M., Kübler H., Beer A.J., Schwaiger M., Eiber M. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May; 195(5): 1436–1443. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025.

31. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., Matveev V.B., Moldovan P.C., van den Bergh R.C.N., Van den Broeck T., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouvière O., Schoots I.G., Wiegel T., Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr; 71(4): 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

32. Afshar-Oromieh A., Debus N., Uhrig M., Hope T.A., Evans M.J., Holland-Letz T., Giesel F.L., Kopka K., Hadaschik B., Kratochwil C., Haberkorn U. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Nov; 45(12): 2045–2054. doi: 10.1007/s00259-018-4079-z.

33. Meller B., Bremmer F., Sahlmann C.O., Hijazi S., Bouter C., Trojan L., Meller J., Thelen P. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res*. 2015 Dec; 5(1): 66. doi: 10.1186/s13550-015-0145-8.

34. Ettala O., Malaspina S., Tuokkola T., Luoto P., Löytyniemi E., Boström P.J., Kempainen J. Prospective study on the effect of short-term androgen deprivation therapy on PSMA uptake evaluated with 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in men with treatment-naïve prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar; 47(3): 665–673. doi: 10.1007/s00259-019-04635-7.

35. Liu C., Liu T., Zhang Z., Zhang N., Du P., Yang Y., Liu Y., Yu W., Li N., Gorin M.A., Rowe S.P., Zhu H., Yan K., Yang Z. 68Ga-PSMA PET/CT Combined with PET/ultrasound-Guided Prostate Biopsy Can Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Men with Previous Negative Biopsy Results. *J Nucl Med*. 2020 Sep; 61(9): 1314–1319. doi: 10.2967/jnumed.119.235333.

36. Bouchelouche K., Choyke P.L. Advances in prostate-specific membrane antigen PET of prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018 May; 30(3): 189–196. doi: 10.1097/CCO.0000000000000439.

37. Zaman M.U., Fatima N., Zaman A., Sajid M., Zaman U., Zaman S. Diagnostic Challenges in Prostate Cancer and 68Ga-PSMA PET Imaging: A Game Changer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Oct 26; 18(10): 2625–2628. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2625.

Поступила/Received 09.04.2020
Принята в печать/Accepted 10.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вязьмин Вадим Викторович, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: gonner@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4369-2057.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: zukov_rus@mail.ru. SPIN-код: 3632-8415. AuthorID (РИНЦ): 614786. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Чанчикова Наталья Геннадьевна, главный внештатный специалист-радиолог Минздрава Красноярского края, директор Центра ядерной медицины Федерального сибирского научно-клинического центра ФМБА России (г. Красноярск, Россия). E-mail: chanchikova_ng@skc-fmba.ru. ORCID: 0000-0002-7079-4067.

Левченко Екатерина Андреевна, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: kalciferlagerta@gmail.com.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); ведущий научный сотрудник НИЦ «Онкотерагностика», ИШХБМТ, Томский политехнический университет (г. Томск, Россия). E-mail: chernov@tnimc.ru. SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вязьмин Вадим Викторович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных, составление черновика рукописи и оформление статьи.

Зуков Руслан Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чанчикова Наталья Геннадьевна: анализ научной работы, коррекция черновика рукописи.

Левченко Екатерина Андреевна: анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных.

Чернов Владимир Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта 075-15-2019-1925 Министерства науки и высшего образования РФ. Постановление Правительства РФ 220.2019.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vadim V. Vyazmin, MD, Nuclear Medicine Radiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky; Postgraduate, Department of Oncology and Radiation Therapy with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: gonner@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4369-2057.

Ruslan A. Zukov, MD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: zukov_rus@mail.ru. SPIN-код: 3632-8415. AuthorID (РИНЦ): 614786. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Natalya G. Chanchikova, MD, Director of the Center of Nuclear Medicine of the Siberian Research Clinical Centre, FMBA of Russian (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: chanchikova_ng@skc-fmba.ru. ORCID: 0000-0002-7079-4067.

Ekaterina A. Levchenko, Resident Physician, Department of Oncology and Radiation Therapy with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: kalciferlagerta@gmail.com.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Leading Researcher of Research Centrum for Oncotheranostics National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). E-mail: chernov@tnimc.ru. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vadim V. Vyazmin: study conception, data analysis, literature review, drafting and final preparation of the manuscript.

Ruslan A. Zukov: study conception, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Natalya G. Chanchikova: data analysis, drafting of the manuscript.

Ekaterina A. Levchenko: data analysis, literature review.

Vladimir I. Chernov: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Funding

This work was supported by Project 075-15-2019-1925. Decree of the Government of the Russian Federation 220.2019, funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Почуев Т.П., Невольских А.А., Петров Л.О., Титова Л.Н., Карпов А.А. Неоадъювантная лучевая терапия в стратегии лечения рака прямой кишки с синхронным метастатическим поражением печени. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 123–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-123-137
For citation: Pochuev T.P., Nevolskikh A.A., Petrov L.O., Titova L.N., Karpov A.A. Neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer with synchronous liver metastases (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 123–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-123-137

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С СИНХРОННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.П. Почуев, А.А. Невольских, Л.О. Петров, Л.Н. Титова, А.А. Карпов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. E-mail: pochuev05.70@mail.ru

Аннотация

Введение. В России примерно у 6 200 больных ежегодно выявляются синхронные отдаленные метастазы и у 4 000 больных – синхронное метастатическое поражение печени. Пациенты с раком прямой кишки с синхронным поражением печени – достаточно многочисленная группа, при планировании лечения которой необходимо учитывать локализацию, распространенность первичной опухоли, осложнения, связанные с ней, а также резектабельность метастатического поражения. В алгоритме лечения этих больных использование лучевой терапии расширяет возможности онкологической помощи и указывает на актуальность и сложность рассматриваемого вопроса. **Целью исследования** явился анализ результатов исследований, которые были направлены на поиск наиболее эффективных методов лечения больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печень при использовании лучевой терапии на область первичной опухоли. **Материал и методы.** В обзор включены данные ретроспективных и проспективных исследований, проведен анализ ранее выполненных обзоров, а также отечественных и зарубежных клинических рекомендаций. **Результаты.** Подавляющее большинство экспертов сходятся во мнении о необходимости предоперационной лучевой терапии на область первичного очага, особенно при локализации опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки. Однако рандомизированных исследований с репрезентативным количеством больных, подтверждающих или опровергающих эту точку зрения, еще нет. Увеличение продолжительности жизни больных в связи с совершенствованием лекарственной терапии, внедрением современных малоинвазивных технологий сделало актуальным вопрос о необходимости радикального лечения первичного очага. Таким образом, подходы к лечению первичной опухоли с синхронным метастатическим поражением печени должны быть такими же, как и при II–III стадии заболевания, неоадъювантная лучевая терапия является неотъемлемой частью этой стратегии.

Ключевые слова: метастатический рак прямой кишки, синхронные метастазы в печень, лучевая терапия, стратегия лечения.

NEOADJUVANT RADIATION THERAPY FOR RECTAL CANCER WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES (LITERATURE REVIEW)

T.P. Pochuev, A.A. Nevolskikh, L.O. Petrov, L.N. Titova, A.A. Karpov

A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
10, Marshal Zhukov Street, 249031, Obninsk, Russia. E-mail: pochuev05.70@mail.ru

Abstract

Background. In Russia, synchronous distant metastases are annually detected in approximately 6,200 patients and synchronous liver metastases in 4,000 patients. To plan treatment for rectal cancer with synchronous liver metastases, it is necessary to consider the location of the tumor, extent of the primary tumor involvement, tumor-related complications, and resectability of metastases. **The purpose** of this review was to analyze the results of studies aimed at finding the best regimens for treating rectal cancer patients with synchronous liver metastases. **Material and Methods.** The review includes both retrospective and prospective studies devoted to treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases. Previous reviews and clinical recommendations were analyzed. **Results.** Most oncologists are in favor of preoperative radiotherapy, especially when rectal cancer is located in the lower-and middle-ampullary regions. However, there are no randomized trials with a representative number of patients to confirm or refute this point of view. Due to the increased life expectancy of patients and introduction of modern minimally invasive surgical approaches, there is an urgent need for radical treatment of rectal cancer patients. Thus, the approaches to the treatment of primary tumors with synchronous metastatic liver damage should be the same as in stage II–III of the disease, and neoadjuvant radiation therapy is an integral part of this strategy.

Key words: metastatic rectal cancer, synchronous liver metastases, radiation therapy, treatment strategy.

Введение

Рак прямой кишки (РПК) широко распространен как в России, так и за рубежом. В нашей стране в 2018 г. было выявлено 15 605 новых случаев РПК у мужчин и 15 364 – у женщин, что в общей структуре онкологической заболеваемости составило 5,5 % и 4,5 % соответственно [1]. По данным GLOBOCAN за 2018 г., рак прямой кишки занимает 8-е место в мире по частоте встречаемости, что составляет около 704 000 новых случаев, из них – 430 000 у мужчин, 274 000 – у женщин [2]. К моменту установления диагноза 20–30 % больных уже имеют отдаленные синхронные метастазы [3, 4].

В настоящее время не существует четкого определения синхронных метастазов при колоректальном раке. Одни исследователи считают, что к ним относятся метастазы, обнаруженные одновременно с первичной опухолью или до нее, другие несколько расширяют это понятие, включая в группу «синхронных» образования, обнаруженные в течение 3–6 мес [5, 6]. Большинство авторов отмечают, что по сравнению с метастатическим поражением синхронно выявляемые метастазы могут быть связаны с худшим прогнозом и выживаемостью [7, 8]. Чаще всего выявляется метастатическое поражение печени. Несмотря на это, в настоящее время нет однозначных сведений о распространенности синхронных метастазов в печени при РПК. Отчасти

это связано с тем, что чаще всего анализируются сводные данные по раку ободочной и прямой кишки. Так, в европейском исследовании, проведенном в 1990 г., общий уровень метастазирования составлял 23 % [9]. В исследовании, проведенном во Франции в 1995 г., уровень синхронного метастазирования составил 19 % [10]. S. Manfredi et al. [11] показали, что печень поражается в 75,7 % всех случаев синхронного метастазирования колоректального рака. В шведском национальном исследовании изучены результаты лечения 9 158 больных, проходивших лечение в национальных клиниках в период с 2007 по 2011 г. Синхронные метастазы выявлены у 20 % больных. Из них у 75 % метастазы локализовались в печени, причем у половины этих больных поражение печени было единственным проявлением метастатического процесса [12]. По данным немецких авторов, которые исследовали 48 894 пациента с колоректальным раком, прооперированных в период с января 2000 г. по декабрь 2004 г., метастазы в печени были выявлены в 7 209 случаях. Частота синхронных метастазов в печень у пациентов с первичным РПК составила примерно 13,5 % [13].

Несмотря на то, что большинство исследований касаются колоректального рака, а не только РПК, мы посчитали возможным опираться на приведенные данные в оценке частоты синхронного поражения печени у таких больных. Можно

предположить, что синхронное метастазирование встречается примерно в 20 % случаев, причем у большинства больных РПК метастазы локализуются только в печени. Опираясь на данные официальной статистики о заболеваемости РПК в России, можно сделать вывод о том, что примерно у 6 200 больных ежегодно выявляются синхронные отдаленные метастазы и у 4 000 – синхронное метастатическое поражение печени.

Таким образом, пациенты с РПК с синхронным поражением печени – достаточно многочисленная группа, у которой при планировании лечения необходимо учитывать локализацию, распространенность первичной опухоли, осложнения, связанные с ней, а также резектабельность метастатического поражения. Важную роль играют сопутствующая патология и возраст больного. Следует отметить, что за счет анатомических особенностей прямой кишки и ее фиксированного расположения в полости малого таза при лечении РПК возможно использование лучевой терапии (ЛТ), что расширяет возможности онкологической помощи и указывает на актуальность рассматриваемого вопроса.

Лечение больных РПК с синхронными метастазами в печень – нерешенная задача современной онкологии, сложность которой заключается в выборе лечебных методов и их последовательности. Это обусловлено наличием, помимо опухоли прямой кишки, метастатического поражения печени. Многообразие вариантов клинических ситуаций с различной распространенностью первичной опухоли и объема поражения печени, наличие осложнений заболевания или вероятности их развития в процессе лечения, наличие сопутствующей патологии создают большие трудности в построении алгоритма лечения даже для мультидисциплинарной команды.

Стратегии лечения больных РПК с синхронными метастазами в печень

Проблема выбора тактики комбинированного лечения больных РПК с синхронными метастазами в печень не имеет однозначного решения. В научной литературе существует множество работ, посвященных данной теме, однако на сегодня нет рандомизированных исследований, опираясь на которые можно было бы выработать оптимальный лечебный алгоритм. При метаанализе 18 исследований, включающих данные о 3 605 больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень, не было выявлено преимуществ той или иной стратегии лечения [14].

Современные подходы к лечению РПК с синхронным поражением печени основываются на условном разделении больных на три группы в зависимости от объема метастатического поражения печени: с изначально резектабельным, с потенциально резектабельным заболеванием и пациенты с нерезектабельным процессом, у которых полная

резекция метастазов никогда не будет достигнута. Наряду с этим важную роль играют также распространенность первичного очага, прорастание опухоли в соседние органы или структуры, наличие и риск развития осложнений, таких как непроходимость, кровотечение, абсцедирование, свищи. В зависимости от того, в какой последовательности применяется хирургическое вмешательство на первичной опухоли и ее метастазах в печень, условно можно выделить три различных подхода к ведению больных с резектабельными метастазами в печень [15].

Первый вариант – классический, когда сначала удаляется первичная опухоль, потом проводится химиотерапия (ХТ), а затем резекция печени, при условии, что болезнь проходит «испытание временем» [16, 17]. При такой тактике проводится отбор больных, и на второй этап хирургического лечения попадают лишь пациенты, которые хорошо отвечают на ХТ.

Второй подход – выполнение синхронных операций. Совершенствование техники хирургического лечения и анестезиологического сопровождения позволяет в настоящее время у отдельной категории больных выполнять одновременно резекции первичной опухоли и ее метастазов. Ряд исследователей убедительно показывают, что применение такого подхода не приводит к повышению частоты послеоперационных осложнений или летальности по сравнению с хирургическими вмешательствами на кишке [18, 19]. Следует отметить, что большинство исследований касаются колоректального рака в целом, а не только РПК. Исследование клиники Мейо показало, что сочетание резекции прямой кишки и печени не приводит к существенному увеличению послеоперационных осложнений и летальности при удовлетворительных показателях 1-, 2- и 5-летней общей (88, 72 и 32 %) и безрецидивной выживаемости (92, 86 и 80 %) соответственно [20].

Подавляющее большинство проведенных исследований носили ретроспективный характер, и больные, которым выполняли синхронные хирургические вмешательства на первичном очаге и печени, имели ограниченное унилобарное поражение. Это привело к появлению рекомендаций, согласно которым синхронные операции должны осуществляться, когда предполагаются незначительные резекции печени. Так, по мнению R. Adam et al. [7], удаление первичной опухоли ободочной кишки и метастатических очагов в печени целесообразно в тех случаях, когда первичная опухоль и метастазы в печени являются резектабельными и неосложненными, а метастазы в печени не требуют значительного хирургического вмешательства. Следовательно, данная стратегия имеет свои ограничения и не подходит для больных, которым требуется обширная резекция печени, а также в тех случаях, когда имеется местнораспространенная

опухоль прямой кишки, осложненная непроходимостью, кровотечением или абсцессом.

Предпосылкой для возникновения третьего варианта послужило понимание того, что наличие метастазов в печени является наиболее важным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни. Кроме того, часть пациентов с колоректальным раком и синхронными метастазами в печень при классическом подходе к комбинированному лечению по разным причинам не получают ХТ и в ряде случаев не доходят до второго хирургического этапа [21]. Стратегия, при которой на первом этапе проводится лечение метастазов в печень, позволяет в ряде случаев избежать подобных проблем и улучшить результаты лечения. Подход «liver-first» был предложен для больных с местнораспространенным раком прямой кишки и синхронными метастазами в печень. В интерпретации разных исследователей мнения, что считать «liver-first», расходятся. В ряде случаев, на первом этапе проводят неоадьювантную лекарственную терапию, а затем выполняют либо симультанные операции на первичном очаге и печени, либо только на печени, а операцию на первичном очаге выполняют на завершающем этапе лечения [22–24]. Однако в этом случае мишенями лекарственной терапии являются не только метастазы в печень, но и первичная опухоль.

Наше мнение, что следует относить к «liver-first» совпадает с точкой зрения большинства исследователей, выполняющих на первом этапе хирургическое вмешательство на печени, а затем весь комплекс лечебных воздействий, направленных на первичную опухоль прямой кишки [25]. Это оправдано, когда метастатическое поражение в печени значительное, но еще является резектабельным и отсутствуют осложнения со стороны первичной опухоли. Основная цель выполнения операции на первом этапе заключается в предотвращении прогрессии метастазов, что нередко наблюдается у больных РПК в период между хирургическим вмешательством на первичном опухолевом очаге и началом системной терапии при «классическом подходе». Кроме того, при возникновении послеоперационных осложнений и негативном варианте развития событий сроки начала лечения могут в значительной степени увеличиться.

Ряд авторов справедливо полагают, что в эпоху современной лекарственной терапии резекция бессимптомной первичной опухоли толстой кишки с преимущественным поражением печени не всегда требуется [26]. Кроме того, показатели летальности после операций на первичной опухоли у пациентов с метастатическим колоректальным раком выше, чем при локализованных формах, и колеблются в пределах от 1,3 до 16 % [27, 28]. Этим, а также значительными достижениями в системной лекарственной терапии объясняется наблюдаемая в последние годы тенденция к консервативному под-

ходу у больных с множественными метастазами в печень и бессимптомной первичной опухолью.

Таким образом, наличие различных подходов к ведению больных РПК с синхронными метастазами в печень свидетельствует о сложности данного вопроса и отсутствии единого мнения о последовательности методов и схем лечения в разных клинических ситуациях. Тем не менее современные тенденции в лечении РПК заключаются в более широком использовании неоадьювантных методов, включающих в себя ЛТ и ХТ.

Лучевая терапия у больных РПК с синхронными метастазами в печень

Согласно современным клиническим рекомендациям, ЛТ необходимо проводить больным РПК II–III стадий при глубокой инвазии опухоли в мезоректум, при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы, вовлечении потенциальной циркулярной границы резекции, выявляемой при МРТ [29]. В многочисленных исследованиях показано, что лучевая терапия при РПК II–III стадий снижает частоту местных рецидивов в 2–2,5 раза, а сочетание облучения с одновременной ХТ эффективнее по сравнению с ЛТ в монорежиме и считается стандартом медицинской помощи [29, 30].

В настоящее время при лечении больных РПК применяются в основном два режима ЛТ: интенсивный и пролонгированный. Интенсивное облучение в дозе 25 Гр подводится фракциями по 5 Гр ежедневно в течение 5 дней. Операция выполняется сразу после завершения ЛТ. Пролонгированная лучевая (химиолучевая – ХЛТ) терапия проводится в режиме классического фракционирования в дозе 50 Гр фракциями по 1,8–2 Гр ежедневно в течение 5 нед. Оптимальным сроком выполнения операции является период 6–8 нед после завершения ЛТ. Длительность курса пролонгированной ЛТ при метастатическом РПК является значимым лимитирующим фактором, так как на протяжении практически 5–6 нед, а при токсических лучевых реакциях и в течение более длительного периода времени, пациент фактически не получает системное лекарственное лечение в адекватных дозах [31]. Поэтому применение интенсивных режимов ЛТ при метастатическом РПК представляется более предпочтительным, так как она может быть легко встроена в общую схему лечения.

В последние годы появились данные о том, что увеличение временного интервала между ЛТ, проводимой в интенсивном режиме, и хирургическим вмешательством до 6–8 нед безопасно и способствует уменьшению размеров и регрессии опухоли, как при пролонгированном режиме облучения [32–34]. В 2019 г. польскими исследователями опубликованы отдаленные результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивали интенсивный и пролонгированный режимы ЛТ у 515 больных РПК II–III стадий [35].

Исследуемая группа состояла из 261 больного, которым на первом этапе проводили интенсивное облучение в дозе 25 Гр с последующими 3 циклами консолидирующей ХТ в режиме FOL-FOX4 и через 6–8 нед выполняли хирургическое вмешательство. В контрольной группе проводили ЛТ в режиме классического фракционирования СОД 50,4 Гр фракциями по 1,8 Гр в сочетании с ХТ (5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин) в 1–5-й и 29–33-й дни ЛТ с последующей операцией в те же сроки. Токсические реакции отмечены у 75 и 83 % больных ($p=0,006$). Не выявлено отличий между группами по объему операций (R0 резекции – у 77 и 71 %; $p=0,07$), частоте полных патоморфологических ответов (16 и 12 %; $p=0,17$), качеству мезоректумэктомии и по частоте ранних и поздних послеоперационных осложнений (21 % в обеих группах). Значимых различий по показателям общей (8-летняя выживаемость – 49 % в обеих группах) и безрецидивной выживаемости (8-летняя выживаемость – 43 и 41 % соответственно) и частоте местных рецидивов не выявлено. Авторы рекомендуют интенсивное предоперационное облучение с последующей консолидирующей ХТ в качестве альтернативы пролонгированной ХЛТ [35].

Если в отношении больных РПК с неблагоприятными факторами прогноза целесообразность использования ЛТ не является предметом дискуссии, то у пациентов с РПК IV стадии ее роль до конца не определена. Несмотря на то, что специальных исследований влияния ЛТ на частоту местных рецидивов у этой группы больных не проводилось, некоторые данные имеются. Так, в рамках Голландского многоцентрового рандомизированного исследования [36], целью которого являлось изучение влияния ЛТ на частоту местных рецидивов у больных РПК II–III стадий, с применением методики тотальной мезоректумэктомии, была выделена подгруппа из 95 больных с отдаленными метастазами. Местные рецидивы при комбинированном лечении возникли в 10,1 %, при хирургическом – у 23,8 % больных. Несмотря на абсолютные различия в частоте рецидивов, равные 11 %, статистически значимого уровня они не достигли из-за небольшого количества клинических наблюдений [36, 37].

Очевидно, что применение лучевой терапии или ХЛТ у больных с опухолями прямой кишки и синхронным метастатическим поражением печени также малоперспективно в части достижения системного противоопухолевого эффекта. Вместе с тем, во многих случаях опухоли прямой кишки у больных с синхронным поражением печени носят местнораспространенный характер. В большинстве случаев имеются метастазы в лимфатические узлы, признаки венозной и/или перинеуральной инвазии, при этом риск локорегионарного рецидива выше. Следовательно, определенной категории

больных РПК с метастазами в печень облучение первичной опухоли на одном из этапов лечения все же показано. Каким больным РПК с синхронными метастазами в печень, в каком режиме и на каком этапе комплексного лечения показано проведение ЛТ? Поиск ответов на эти вопросы затруднен отсутствием серьезной доказательной базы, так как большинство клинических исследований носят ретроспективный характер.

В зависимости от распространения первичной опухоли и объема метастатического поражения печени все виды ЛТ, применяемые у больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печень, условно можно разделить на паллиативную лучевую (химиолучевую) терапию и неоадьювантную лучевую (химиолучевую) терапию.

Паллиативное облучение

Паллиативная ЛТ проводится для снятия патологических симптомов и профилактики осложнений первичной опухоли у больных с нерезектабельными отдаленными метастазами. Зачастую это единственный этап лечения у данных больных. Эффективность паллиативной ЛТ проанализирована в систематическом обзоре M.G. Cameron et al., в котором рассматривались 27 исследований, включающих 1 759 больных [38]. Большинство работ включало пациентов с отдаленными метастазами, хотя это не было целью изучения. Во всех 27 исследованиях показано, что ЛТ позволяет уменьшить болевой синдром, объем опухоли, купировать признаки кровотечения при приемлемой частоте токсических реакций. В целом ЛТ была эффективной у 75 % больных. Однако значительная гетерогенность пациентов, различные схемы ЛТ и методологические недостатки большинства исследований снижают достоверность результатов. Этот систематический обзор, обозначая важную роль ЛТ в паллиативном лечении больных РПК с синхронными метастазами в печень, подчеркивает необходимость проспективных рандомизированных исследований.

Польские исследователи опубликовали результаты проспективного исследования II фазы с использованием интенсивного режима ЛТ в дозе 25 Гр фракциями по 5 Гр ежедневно с последующей химиотерапией в режиме Сарох у 40 больных с симптомным РПК и нерезектабельными метастазами в печень [39]. Медиана выживаемости составила 11,5 мес, контроль над первичной опухолью достигнут у 25 (65 %) больных. У 11 (28 %) пациентов полностью купировались симптомы, связанные с первичной опухолью, у 14 (35 %) – отмечено значительное улучшение. Авторы считают, что интенсивное предоперационное облучение в дозе 25 Гр является допустимым и может заменить хирургическое лечение у 80 % больных с симптомными опухолями прямой кишки и метастатическим поражением печени.

Следует отметить, что паллиативная ЛТ при опухолях прямой кишки в настоящее время не используется широко, особенно у больных с синхронными отдаленными метастазами. С одной стороны, это связано с отсутствием убедительных доказательств эффективности метода. С другой стороны, с появлением эффективных схем лекарственной терапии, позволяющих достичь контроля над заболеванием, в том числе со стороны первичного опухолевого очага. Однако нельзя не отметить существующую тенденцию к более широкому применению интенсивных режимов ЛТ у больных с запущенными и неизлечимыми формами РПК, нуждающихся в паллиативной ЛТ [40, 41]. Неоспоримым преимуществом такого подхода является экономия времени на лечение, что позволяет проводить ЛТ в интервалы между проводимым системным противоопухолевым лечением.

Неoadьювантная лучевая терапия

Если у пациента есть шанс на полное удаление опухоли прямой кишки и отдаленных метастазов, то целью его лечения является полное избавление от онкологического заболевания. Это, в свою очередь, диктует необходимость рационального использования всего арсенала современных методов. У больных РПК с резектабельными или условно-резектабельными отдаленными метастазами лучевая (химиолучевая) терапия может оказать существенное влияние на течение заболевания и прогноз. Лечение таких больных – достаточно сложная задача, для решения которой необходимо использовать все доступные методы современной онкологии, в том числе хирургическое лечение, лекарственную терапию, с применением при необходимости таргетной и иммунотерапии. Хирургический метод является основным, операции как на первичном опухолевом очаге, так и на печени должны выполняться в соответствии с принципами радикализма. Один из главных залогов успеха – достижение негативных краев (R0) при операциях на печени, что в классическом варианте ассоциируется с анатомическими резекциями. Однако в тех случаях, когда это возможно, целесообразно выполнять атипичные резекции, сохраняющие паренхиму печени, так как при рецидиве метастазов может потребоваться повторная операция. Вопрос о безопасном крае резекции является предметом дискуссии. На протяжении длительного периода руководствовались «правилом 1 см», предложенным в 1986 г. Н. Ekberg et al. [42]. Следование этому правилу достаточно затруднительно, особенно при центральной локализации опухолей и близости важных анатомических структур. Исследования последних лет показывают, что сокращение этого параметра до 1–2 мм не приводит к существенному ухудшению отдаленных результатов [43, 44].

У больных с потенциально резектабельными (условно резектабельными) метастазами в печень

принципиально важным является достижение полного клинического ответа в максимально сжатые сроки для конверсии опухолевого поражения из нерезектабельного в резектабельное состояние [5, 29, 45, 46]. Стандартные режимы конверсионной лекарственной терапии предполагают использование трехкомпонентных схем с включением таргетных препаратов с учетом генетического статуса опухоли [46]. При лечении таких пациентов ЛТ как компонент лечения, направленного на первичную опухоль, отходит на второй план. В случаях достижения эффекта, достаточного для выполнения хирургического вмешательства, использование стратегии «liver-first» наиболее оправдано, а лучевая (химиолучевая) терапия применяется на последующих этапах лечения первичной опухоли.

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, посвященных изучению роли ЛТ у больных РПК с отдаленными метастазами, в настоящее время мы располагаем данными значительного количества ретроспективных исследований (табл. 1). Большинство исследований показывают, что ЛТ улучшает результаты лечения. Так, С.С. Fossun et al. [47] ретроспективно изучали результаты лечения 93 больных местнораспространенным РПК с синхронными метастазами в печень и легкие, которым были выполнены операции в 2 группах: с неoadьювантной ЛТ (n=46) и без нее (n=47). Локальные рецидивы выявлены у 12 (26 %) больных, которые не получали ЛТ на область малого таза, в то время как в группе с ЛТ локальных рецидивов не было. По мнению авторов, ЛТ следует рассматривать как необходимую опцию при местнораспространенном РПК с резектабельными метастазами, позволяющую снизить риск местного рецидива и улучшить результаты лечения.

В исследовании Е.В. Holliday et al. [48] 34 больным РПК с синхронными операбельными метастазами в печень проводили неадьювантную химиотерапию на основе оксалиплатины и ЛТ в СОД 25 Гр. Удаление опухоли прямой кишки выполнено 25 (76,5 %), удаление метастазов – 24 (70,6 %) больным. Медиана выживаемости составила 25 мес. Лучевые реакции II степени и более наблюдались у 17,6 %. На основании полученных данных сделан вывод, что лечение больных РПК с синхронными метастазами в печень должно быть комплексным и включать последовательное применение химиотерапии, интенсивного курса ЛТ и операции на первичном опухолевом очаге и метастазах [48].

К.Т. Liu et al. представили ретроспективный анализ результатов лечения 76 больных местнораспространенным РПК с синхронными нерезектабельными метастазами, включающего пролонгированную ЛТ на область первичной опухоли в сочетании с капецитабином [49]. Побочные эффекты были незначительны в течение всего периода облучения, у 22 (29 %) больных выполне-

Таблица 1/Table 1

Ретроспективные исследования

Retrospective studies

Исследование/ Study	Число больных/ Number of patients	Лечение/ Treatment	Эффектив- ность/ Effectiveness	Объем хирургиче- ского лечения/ Extent of surgery	Выживаемость/ Survival
Fossum C.C. et al., 2017 [46]	93	ЛТ + операция (n=47) операция (n=46)/ RT + surgery (n=47) surgery (n=46)	MP – 0 % MP – 12 (26 %)/ LR – 0 % LR – 12 (26 %)	ПО и мет. – 100 %/ PT and met. – 100 %	5OB – 58,3 % 5OB – 43,3 %/ 5OS – 58,3 % 5OS – 43,3 %
Holliday E.B. et al., 2017 [47]	34	ПХТ + ЛТ 25 Гр + операция/ PCT + RT 25 Gy + surgery	ПР – 2 (5,8 %)/ CR – 2 (5,8 %)	ПО – 76,5 %; Мет. – 70,6 %/ PT – 76,5 %; Met. – 70,6 %	Медиана – 25 мес/ Median – 25 months
Liu K.T. et al., 2016 [48]	76	ХЛТ + операция/ CRT + surgery	н.д./ N/A	ПО – 29 %; ПО и мет. – 21 %/ PT – 29 % PT и met. – 21 %	Медиана – 30 мес/ Median – 30 months
Bird T. et al., 2017 [49]	78	FOLFOX6 + ХЛТ СОД 50,4 Гр/ FOLFOX6 + CRT TD 50,4 Gy	ПР – 9 % ЧР – 81 %/ CR – 9 % PR – 81 %	ПО – 38 % ПО и мет. – 15 %/ PT – 38 % PT и met. – 15 %	Медиана – 24 мес/ Median – 24 months
Manceau G. et al., 2013 [50]	20	ХЛТ + операция/ CRT + surgery	ПР – 7 (17 %) ЧР – 7 (17 %)/ CR – 7 (17 %) PR – 7 (17 %)	н.д./ N/A	н.д./ N/A
Labori K.J. et al., 2017 [51]	45	ЛТ (50 Гр – 53 % 25 Гр – 47 %) + ХТ + операция/ RT (50 Gy – 53 % 25 Gy – 47 %) + CT + surgery	ПР – 1/ CR – 1	ПО – 93 % Мет. – 100 %/ PT – 93 % Met. – 100 %	Медиана – 49,7 мес/ Median – 49,7 months
Lin J.K. et al., 2012 [52]	63	ХЛТ + операция/ CRT + surgery	н.д./ N/A	н.д./ N/A	Медиана – 37,4 мес/ Median – 37,4 months
Kim S.H. et al., 2015 [53]	86	ХЛТ + операция (n=40) Операция + ХТ (n=46)/ CRT + surgery (n=40) Surgery + CT (n=46)	MP – 10 % MP – 15,2 %/ LR – 10 % LR – 15,2 %	н.д./ N/A	Медиана – 24 мес/ Медиана – 27 мес/ Median – 24 months Median – 27 months

Примечание: МР – местный рецидив; ОВ – общая выживаемость; ПО – первичная опухоль; мет. – метастазы; ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; ХТ – химиотерапия.

Note: LR – local recurrence; OS – overall survival; PT – primary tumor; met. – metastases; CR – complete regression; PR – partial regression; CT – chemotherapy.

но удаление первичной опухоли, а 16 (21 %) оперированы в радикальном объеме. Выживаемость без прогрессирования и медиана выживаемости составили 13 и 30 мес соответственно.

Особого внимания заслуживает работа австралийских исследователей, в которой оценивалась эффективность лечения первичной опухоли и метастатических очагов [50]. Больные получили расщепленный курс ЛТ в сочетании с ХТ на основе оксалиплатина. В подавляющем большинстве случаев (85 %) опухоли печени были исходно нерезектабельными. Контроль за первичной опухолью достигнут в 100 %, за метастатическими очагами – в 76 % случаев. У 12 (15 %) из 78 больных выполнены R0-операции как на первичном очаге, так и на печени. Трехлетняя выживаемость этих больных составила 62 %. Предложенная стратегия лечения

обладает безопасностью и хорошей переносимостью. Частота ответа метастатических очагов на лечение сопоставима с режимом FOLFOX и при хорошем уровне контроля первичной опухоли прямой кишки.

G. Manceau et al. провели ретроспективную оценку риска прогрессирования печеночных метастазов при ХЛТ на область малого таза при РПК у 20 больных с 41 резектабельным вторичным очагом в печени [51]. По окончании лечения увеличение размера метастазов, расцененное как прогрессирование, было зарегистрировано со стороны 7 (17 %) очагов. Контроль за метастазами в печени был лучше у больных, которые получали ХЛТ на основе оксалиплатина. В последующем все метастатические очаги были резецированы. Авторы статьи считают риск прогрессирования

метастазов в печень при проведении ЛТ в сочетании с химиотерапией препаратами оксалиплатины невысоким и рекомендуют применение данной схемы у больных с синхронными отдаленными метастазами.

Возможности «liver-first» хирургии РПК с синхронными метастазами в печень продемонстрировали норвежские авторы, которые на первом этапе применяли неоадьювантную ЛТ в интенсивном или пролонгированном режимах с последующей консолидирующей ХТ и хирургическим вмешательством на печени [52]. Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования составили 49,7 и 13,0 мес. Тайские исследователи провели анализ результатов лечения 297 больных РПК с синхронными метастазами в печень, 63 из них помимо хирургического лечения и химиотерапии получали ХЛТ [53]. Выявлено, что лучшие результаты наблюдаются при полном удалении всех метастазов.

Однако не все исследователи разделяют мнение о необходимости неоадьювантной ХЛТ у больных данной категории. Корейское исследование показало, что неоадьювантная ХЛТ не снижала частоту местных рецидивов и не влияла на общую выживаемость при местнораспространенном РПК с синхронными отдаленными метастазами [54]. В исследование включено 86 больных, из которых 40 прошли курс неоадьювантной ХЛТ, а затем были оперированы, а 46 – оперированы и получали химиотерапию. При этом не получено значимых различий по частоте локальных рецидивов, времени до прогрессирования и медиане общей выживаемости.

Ретроспективные исследования, как правило, были основаны на небольшом и крайне разнородном клиническом материале, имели разные цели и задачи, а лечение больных проводили с использованием разных режимов ЛТ и ХТ. Тем не менее большинство исследователей указывают на безопасность и эффективность представленных методик лечения. По их мнению, ЛТ на область малого таза повышает радикализм последующей операции, а включение химиотерапии в план неоадьювантного лечения в виде индукционной или консолидирующей терапии позволяет контролировать метастатические очаги в печени и заболелание в целом.

Проспективные исследования отличают более высокие стандарты качества, однородность набираемых групп, четко сформулированные задачи. В табл. 2 представлены наиболее значимые, на наш взгляд, проспективные исследования по изучению роли ЛТ (ХЛТ) при РПК с синхронными метастазами в печень. Необходимо отметить, что авторы применяли как пролонгированную ХЛТ, так и интенсивное предоперационное облучение. Все исследования объединяет использование химиотерапии на основе оксалиплатина. Однако

режимы ХТ были разными – от одновременной ЛТ и ХТ в исследовании J. Zhu et al. [55] или использования химиотерапии до прогрессирования или неприемлемой токсичности D. Tys-Szczepaniak et al. [39] до применения в рамках одной лечебной схемы и индукционной, и консолидирующей, и одновременной с ЛТ химиотерапии в исследовании M. Michael et al. [56]. Кроме того, первичные цели в каждой работе были разными – от уменьшения пропорции больных, которым требовались операции при симптомном РПК с нерезектабельными отдаленными метастазами [49] до радикального удаления первичной опухоли и метастазов при синхронном РПК с резектабельными печеночными метастазами [57, 58].

M. Michael et al. применяли оригинальную методику ЛТ, при которой суммарную дозу 54,5 Гр подвели 2 курсами с интервалом 2 нед в сочетании с 5-фторурацилом и еженедельным введением оксалиплатина, а до начала 1-го курса, в перерыве между курсами и после 2-го курса ХЛТ проводили системную химиотерапию в режиме FOLFOX. Первичная цель исследования заключалась в оценке токсичности и переносимости лечения [56]. Токсические реакции III степени зарегистрированы у 19 (73 %) из 26 больных. Наиболее частыми токсическими реакциями были нейтропения III (23 %) или IV (15 %) степени, диарея (15 %), слабость (8 %) и сенсорная нейропатия (4 %). Полностью закончили лечение 24 (92 %) больных. Объективный ответ на лечение первичной опухоли зарегистрирован в 72 % случаев, метастазов – в 48 %. При этом у 2 больных была отмечена полная регрессия отдаленных метастазов. Частота ответа первичной опухоли по данным МРТ составила 72 %, по данным ПЭТ метаболический ответ зарегистрирован у 25 из 26 больных, при этом у 8 (31 %) – получен полный метаболический ответ. Со стороны отдаленных метастазов по данным КТ объективный ответ наблюдался в 11 (48 %) случаях. У 6 больных выполнены хирургические вмешательства, в двух случаях – в радикальном объеме с удалением метастатических очагов. В одном случае получена полная патоморфологическая регрессия со стороны первичной опухоли. Авторы считают возможным применение предложенного режима лечения у больных РПК с синхронными отдаленными метастазами.

J. Zhu et al. [55] 32 больным проводили ХЛТ в сочетании с капецитабином (625 мг/м² дважды в день) и оксалиплатином (50 мг/м² еженедельно). Если при обследовании через 2 мес после ХЛТ все очаги расценивались как резектабельные, выполняли операцию на первичной опухоли и метастазах в сочетании с химиотерапией в течение 6 мес (до или после операции). В противном случае проводили химиотерапию в режиме XELOX в течение 6 мес с последующим переходом на поддерживающую монокимиотерапию капецитабином. ХЛТ пер-

Таблица 2/Table 2

Результаты проспективных многоцентровых исследований/ Results of prospective multicenter studies

Исследование/ Study	Число больных/ Number of patients	Цели исследования/ Study purposes	Клиническая стадия/ Stage	Схема лечения/ Treatment regimen	Эффективность/ Effectiveness	Число оперирован- ных больных/ Number of operated patients	Выживаемость/ Survival
Тус-Зезепаниак D. et al., 2013 [39]	40	Основная: уменьшение числа хирургических вмешательств. Вторичная: оценка паллиатив- ного эффекта, частоты ранних лучевых реакций/ Main: reducing the number of surgical interventions. Secondary: assessment of the palliative effect and the frequen- cy of early radiation reactions	Симптомный РПК с нерезек- табельными метастазами в печень/ Symptomatic rectal cancer with unresectable liver metastases	ЛТ (5×5 Гр) + САРОХ до прогрессии или неприемлемой токсич- ности/ RT (5×5 Gy) + САРОХ until progression or unacceptable toxicity	22 (65,0 %) – контроль за первичной опухолью/ 22 (65,0 %) – primary tumor control	8 (20 %) – паллиа- тивные операции; 7 – колостомии из- за осложнений/ 8 (20 %) – palliative surgical operations; 7 – colostomy due to complications	Медиана ОВ – 11,5 мес/ Median OS – 11.5 months
Zhu J. et al., 2013 [54]	32	Основная: увеличение частоты объективного ответа опухоли (CR + PR)/ Main: an increase in the fre- quency of an objective tumor response (CR + PR)	T3–4N+, синхронные не- резектабельные метастазы/ T3–4N+, synchronous unresectable metastases	ХЛТ (55 Гр + Cap/Ox) + операция + XELOX (6 циклов) до или по- сле операции/ CRT (55 Gy + Cap/Ox) + surgery + XELOX (6 cycles) before or after the operation	22 (68,7 %) – контроль за первичной опухолью; 50 % метастазов ответи- ли на ХЛТ, в т.ч. 1 CR и 15 PR/ 22 (68,7 %) – primary tumor control; 50 % of metastases responded to CRT, incl. 1 CR и 15 PR	14 (43,7 %) , в т.ч. R0 – 9 (28,1 %); pCR – 3 из 9 оперированных больных/ 14 (43,7 %), incl. R0 – 9 (28,1 %); pCR – 3 out of 9 operated patients	Медиана ОВ – 17,5 мес/ Медиана БРВ – 12 мес/ Median OS – 17.5 months Median RFS – 12 months
Michael M. et al., 2014 [55]	26	Основная: оценка переносимо- сти лечения Вторичная: ответ первичной опухоли и метастатических очагов на лечение/ Main: assessment of treatment tolerance Secondary: response of the primary tumor and metastases to treatment	T3–4/Nany, отдаленные метастазы/ T3–4/Nany, distant metas- tases	ХЛТ (50,4 Гр + Ox/5FU) – 2 курса с интервалом 2 нед + 3 цикла FOLFOX (до, между, после ХЛТ)/ CRT (50.4 Gy + Ox/5FU) – 2 cycles with a 2-week interval + 3 cycles of FOLFOX (before, between, after CRT)	PR + CR (опухоль) – по MPT: 18 (72,0 %); PR + CR (метастазы) по КТ – 11 (48 %), в т.ч. 2 – CR всех очагов/ PR+CR (tumor) – MRI: 18 (72,0 %); PR+CR (metastases) CT – 11 (48 %), incl. 2 – CR of all foci	6 (23,1 %), в т.ч. R0 – 2 (7,7 %)/ 6 (23,1 %), incl. R0 – 2 (7,7 %)	5-летняя ОВ – 8 %/ 5-year OS – 8 %

Исследование/ Study	Число больных/ Number of patients	Цели исследования/ Study purposes	Клиническая стадия/ Stage	Схема лечения/ Treatment regimen	Эффективность/ Effectiveness	Число оперирован- ных больных/ Number of operated patients	Выживаемость/ Survival
Cho H. et al., 2016 [56]	18	Основная: достижение R0 резекции первичной опухоли и метастазов.	Симптомный РПК T3–4/N+, синхронные резектабельные метастазы в печень/	1 гр. – CapeOx + ХЛТ (45 Гр + CapeOx) + операция + АХТ 2 гр. – ХЛТ (45 Гр + CapeOx) + операция + АХТ/	PR + CR (опухоль) – 1 гр. – 61,1 % 2 гр. – 70,0 % PR + CR (метастазы) 1 гр. – 94,4 % 2 гр. – 90,0 %/	R0: 1 гр. – 77,8 % 2 гр. – 70,0 %/ R0: 1 group – 77.8 % 2 group – 70.0 %	Медиана БРВ: 1 гр. – 14,2 мес 2 гр. – 15,1 мес Общая 3-летняя вы- живаемость 1 гр – 75,0 % 2 гр – 88,8 %/ Median RFS: 1 group – 14.2 months 2 group – 15.1 months 3-year OS 1 group – 75.0 % 2 group – 88.8 %
		Вторичные: pCR, БРВ, OB/ Main: achieving R0 resection of the primary tumor and metas- tases. Secondary: pCR, RFS, OS	Symptom- atic rectal cancer T3–4/N+, synchronous resectable liver metastases	1 group – CapeOx + CRT (45 Gy + CapeOx) + surgery + ACT 2 group – CRT (45 Gy + CapeOx) + surgery + ACT	PR + CR (tumor) – 1 group – 61.1 % 2 group – 70.0 % PR+CR (metastases) 1 group – 94.4 % 2 group – 90.0 %		
Bisschop C. et al., 2017 [57]	50	Основная: достижение R0 резекции первичной опухоли и метастазов.	T2–4N0–2, синхронные резектабельные метастазы в печень и/или легкие/	ЛТ (5×5 Гр) + 6 циклов CapeOx + bev/ RT (5×5 Gy) + 6 cycles CapeOx + bev	pCR – 11 (22,0 %)	R0 – 36 (72,0 %)/ R0 – 36 (72,0 %)	Медиана выживаемо- сти 3,8 (0,5–9,4) лет, 2-летняя ОБ – 74,0 % 5-летняя ОБ – 38,0 %/ Median 3,8 (0,5–9,4) years, 2-year OS – 74,0 % 5-year OS – 38,0 %
		Main: achieving R0 resection of the primary tumor and metas- tases. Secondary: 2-year OS, LR, treat- ment toxicity	T2–4N0–2, syn- chronous resect- able metastases in the liver and / or lungs				

Примечание: ХТ – химиотерапия; АХТ – адъювантная ХТ; Cap – капецитабин; Ox – оксалиплатин; 5FU – 5-фторурацил; bev – бевацизумаб; pCR – полный патоморфологический ответ; OB – общая выживаемость; БРВ – безрецидивная выживаемость; МР – местный рецидив; CR – полный клинический ответ; PR – частичный клинический ответ.

Note: CT – chemotherapy; ACT – adjuvant chemotherapy; Cap – capecitabine; Ox – oxaliplatin; 5FU – 5-fluorouracil; bev – bevacizumab; pCR – pathological complete response; OS – overall survival; RFS – recurrence free survival; LR – local recurrence; CR – complete clinical response; PR – partial clinical response.

вой линии с последующей химиотерапией была эффективной и переносимой, особенно в части местного контроля опухоли. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были выше у радикально оперированных пациентов.

Особого внимания заслуживает работа C. Bisschop et al. [57]. В исследовании, известном как «M1-trial», на группе из 50 больных РПК с синхронными резектабельными метастазами показано, что интенсивное облучение в дозе 50 Гр с проведением 6 циклов консолидирующей ХТ в режиме FOLFOX в сочетании с бевацизумабом является эффективной схемой лечения: у 72 % больных выполнены радикальные операции. При медиане выживаемости 3,8 года общая 5-летняя выживаемость составила 38 %, при этом 32 % больных живы после 8 лет наблюдения.

В корейском исследовании было изучено влияние индукционной и консолидирующей химиотерапии в сочетании с пролонгированным режимом ХЛТ. Частота R0 резекций составила 77,8 и 70 % ($p=0,72$), а общая трехлетняя выживаемость больных при достижении 100 % визуальной циторедукции первичной опухоли и метастатических очагов – 75 и 88,8 % ($p=0,29$) соответственно [58].

Накопленный опыт сочетанной лекарственной терапии и различных режимов ЛТ при РПК с синхронными метастазами подтверждает целесообразность такого подхода. Особенно актуально применение ЛТ у больных с резектабельными и потенциально резектабельными отдаленными метастазами, так как выполнение R0 резекций значительно увеличивает шансы на полное излечение и, следовательно, вероятность дожить до локального рецидива. Вместе с тем у больных с нерезектабельными отдаленными метастазами применение ЛТ позволяет уменьшить вероятность осложнений со стороны первичной опухоли, снизить риски хирургического вмешательства по поводу осложнений, улучшить качество жизни. В тех случаях, когда речь идет о конверсионной терапии с целью перевода нерезектабельного или условно резектабельного состояния в резектабельное и когда временной фактор имеет большое значение, предпочтительнее применение интенсивных режимов. Имеющийся опыт показывает, что облучение в течение 5 дней фракциями по 5 Гр ежедневно легко встраивается в схему комбинированного лечения и не приводит к задержкам в реализации системного противоопухолевого воздействия.

В систематическом обзоре O. Sager et al. [59] изучили 8 ретроспективных и 4 проспективных исследования, посвященных ЛТ малого таза у больных РПК с синхронными метастазами в печень. По мнению авторов, несмотря на возрастающие возможности лекарственного лечения, ЛТ должна применяться как компонент комбинированного лечения. Напротив, успехи лекарственного лечения больных с генерализованными формами

РПК способствуют увеличению продолжительности жизни и выживаемости больных в целом, что указывает на целесообразность применения методов локального контроля, к числу которых относится ЛТ. Интенсивные режимы, в том числе вновь разрабатываемые, более предпочтительны, так как позволяют избежать задержек в проведении системного лекарственного воздействия [59].

В 2015 г. R. Adam et al. обобщили опыт лечения колоректального рака с синхронными метастазами в печень у ведущих экспертов Америки, Азии, США [5]. По их мнению, основным компонентом лечения должна быть лекарственная терапия, предоперационную ЛТ следует применять как компонент терапии при РПК со средне- и нижеампулярной локализацией. У больных с нерезектабельными метастазами и отсутствием осложнений со стороны первичной опухоли (непроходимость, кровотечение, перфорация) возможно применение одного из двух вариантов лечения. Лечение начинается с интенсивного режима ЛТ с последующей конверсионной лекарственной терапией. Однако существует альтернативный вариант, при котором на первом этапе проводится конверсионная лекарственная терапия, затем ЛТ, а в интервале между облучением и операцией на первичном опухолевом очаге возможно хирургическое удаление метастазов [5].

Тактика лечения РПК зависит от большого количества факторов. Наиболее важными являются локализация и резектабельность первичной опухоли и метастазов, наличие или отсутствие осложнений заболевания, сопутствующей патологии, возможности медицинского учреждения, социальный статус и предпочтения пациента и т.д. Многообразие вариантов клинического течения, с одной стороны, требует индивидуализации лечебной тактики, с другой – обосновывает необходимость систематизации подходов к лечению РПК с синхронными отдаленными метастазами.

Наиболее удачная, на наш взгляд, попытка систематизации предложена F. Gelsomino et al. в 2019 г. [60]. В зависимости от резектабельности они предложили делить все случаи РПК с синхронными метастазами на 4 различных клинических сценария: резектабельная первичная опухоль и метастазы; нерезектабельная первичная опухоль, резектабельные метастазы; резектабельная первичная опухоль, нерезектабельные метастазы; нерезектабельная первичная опухоль и метастазы. Основная роль в неоадьювантном лечении отводится ХТ с использованием таргетных препаратов и учетом молекулярно-генетического статуса опухоли. Тем не менее ЛТ (ХЛТ) может быть использована при любом из 4 предложенных сценариев. При втором клиническом сценарии можно ожидать наибольших эффектов от ЛТ; возможно применение любых вариантов облучения с использованием интенсивных или пролонгированных режимов, с

индукционной или консолидирующей терапией. Наличие потенциально резектабельных метастазов в сочетании с резектабельной первичной опухолью (3-й сценарий) предполагает на первом этапе использование максимально эффективной лекарственной терапии для перевода метастазов в резектабельное состояние. Использование реверсивной хирургии («liver-first») у таких больных наиболее оправдано, а комбинированное лечение первичной опухоли может быть отложено на следующий этап. Интенсивные режимы, по мнению авторов, более предпочтительны.

Хотя статья F. Gelsomino et al. дает понимание приоритетных задач, она не отвечает на все вопросы, возникающие при выборе тактики лечения РПК с синхронными метастазами. В частности, авторами не определены критерии «нерезектабельности» первичной опухоли, неясен выбор алгоритма в случаях осложнений со стороны первичной опухоли. Поэтому тактика лечения этой сложной категории пациентов должна определяться консилиумом специалистов с участием онкологов, радиологов, хирургов-гепатологов, химиотерапевтов, рентгеноваскулярных хирургов и других, что возможно в крупных учреждениях, оказывающих помощь по профилю «онкология» и имеющих необходимую материально-техническую базу.

Рак прямой кишки с синхронными метастазами в печень является системным заболеванием, поэтому при построении лечебного алгоритма очень важно как можно раньше начать эффективную лекарственную терапию. В этом случае уменьшение времени локального воздействия на первичную опухоль является ключевым моментом. Интенсивное предоперационное облучение является, на наш взгляд, более предпочтительным. При предоперационной ЛТ в режиме фракционирования 5 Гр 5 раз в неделю до СОД 25 Гр мы получаем дозу, эквивалентную 40 Гр традиционной лучевой терапии. При этой методике продолжительность курса ЛТ значительно сокращается, не теряя своего биологического эффекта, что подтверждается данными многочисленных исследований [61–63].

В клинических рекомендациях подходы к лечению больных РПК с синхронными отдаленными метастазами могут быть абсолютно разными. В соответствии с рекомендациями NCCN, американской национальной сети по борьбе с раком, все клинические ситуации в зависимости от степени метастатического поражения следует делить на 2 категории – резектабельные и нерезектабельные [29]. У больных с резектабельными метастазами и резектабельной первичной опухолью – потенциальная циркулярная граница резекции (ЦГР) свободна, лечение следует начинать с неoadъювантной ХТ, а ЛТ (интенсивные режимы предпочтительнее) назначается в интервале между химиотерапией и операцией. При местнораспространенных опухолях (потенциальная ЦГР+) лечение рекомендуется

начинать или с химиотерапии, или с интенсивного режима ЛТ, или с ХЛТ. Если метастазы нерезектабельные, то лечение рекомендуется начинать с максимально эффективной лекарственной терапии с повторной оценкой резектабельности после завершения конверсионной терапии. Применение ЛТ (предпочтительнее интенсивные режимы), согласно американским рекомендациям, возможно в случаях конверсии метастазов в резектабельное состояние в интервале между химиотерапией и операцией.

По рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии возможно два подхода к лечению РПК с синхронными метастазами: проведение неoadъювантной лекарственной терапии или сочетание интенсивного предоперационного облучения с последующей лекарственной терапией и операцией, выполняемых последовательно или синхронно [45, 64]. Завершается алгоритм лечения 3- или 6-месячной химиотерапией в зависимости от клинической ситуации. Если метастазы являются изначально нерезектабельными или отсутствует эффект от конверсионной ХТ, лечение должно быть консервативным – химиотерапевтическим.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями применение ЛТ целесообразно у больных РПК с резектабельными отдаленными метастазами и благоприятным прогнозом с целью улучшения локального контроля [46]. Показания к назначению ЛТ аналогичны показаниям к облучению у больных с локализованным раком. Выбор режима облучения оставляется на усмотрение консилиума, возможны как интенсивный режим ЛТ в дозе 25 Гр, так и пролонгированная ХЛТ.

Заключение

Подводя итог анализу современных подходов к применению ЛТ у больных РПК с синхронными отдаленными метастазами, следует отметить, что, по мнению большинства исследователей, лечение в таких ситуациях должно быть системным с использованием химиотерапии, таргетной терапии, двухэтапных или последовательных хирургических вмешательств. Роль ЛТ (ХЛТ) в лечении таких больных окончательно не определена, однако в последние годы появляется все больше данных о целесообразности этого метода на различных этапах лечения. Облучение показано больным с местнораспространенными опухолями прямой кишки, когда имеется высокий риск возникновения местного рецидива по показаниям, которые применяются при локализованном РПК. Интенсивные режимы представляются более предпочтительными, поскольку не требуют длительного времени и могут сочетаться с любыми режимами системного лекарственного воздействия, применяемого как в виде индукционной, так и консолидирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. van der Geest L.G., Lam-Boer J., Koopman M., Verhoef C., Elferink M.A., de Wilt J.H. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015 Jun; 32(5): 457–65. doi: 10.1007/s10585-015-9719-0.
4. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 78. doi: 10.1186/s12885-017-3925-x.
5. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunglinsler F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh C, Van Cutsem E, Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012; 17(10): 1225–39. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0121.
6. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann J.A., Poston G, Bechstein W, Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E, Lutz M.P., Nordlinger B.; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und –tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23(10): 2619–2626. doi: 10.1093/annonc/mds053.
7. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, De Haas R. J. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010; 97(3): 366–376.
8. Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier A.M. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: a French population-based study. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep; 46(9): 854–8. doi: 10.1016/j.dld.2014.05.011.
9. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell C.M., Coebergh J.W., Damhuis R.A., Faivre J, Martinez-Garcia C., Pawlega J., Ponz de Leon M., Pottier D, Raverdy N., Williams E.M., Berrino F. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut*. 2000 Oct; 47(4): 533–8. doi: 10.1136/gut.47.4.533.
10. Phelip J.M., Grosclaude P, Launoy G, Colonna M, Danzon A, Velten M, Tretarre B, Bouvier A.M., Faivre J. Are there regional differences in the management of colon cancer in France? *Eur J Cancer Prev*. 2005 Feb; 14(1): 31–7. doi: 10.1097/00008469-200502000-00005.
11. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A.M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006 Aug; 244(2): 254–9. doi: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
12. Norén A, Eriksson H.G., Olsson L.I. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases: a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2016 Jan; 53: 105–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.055.
13. Mantke R, Schmidt U, Wolff S, Kube R, Lippert H. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Mar; 38(3): 259–65. doi: 10.1016/j.ejso.2011.12.013.
14. Kelly M.E., Spolverato G, Lé G.N., Mavros M.N., Doyle F, Pawlik T.M., Winter D.C. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol*. 2015 Mar; 111(3): 341–51. doi: 10.1002/jso.23819.
15. Tsoulfas G, Pramateftakis M.G. Management of rectal cancer and liver metastatic disease: which comes first? *Int J Surg Oncol*. 2012; 2012: 196908. doi: 10.1155/2012/196908.
16. Lambert L.A., Colacchio T.A., Barth R.J.Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg*. 2000 Apr; 135(4): 473–9; discussion 479–80. doi: 10.1001/archsurg.135.4.473.
17. Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg*. 1993; 80(3): 274–276.
18. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar; 14(3): 1143–50. doi: 10.1245/s10434-006-9284-5.
19. Lee W.S., Kim M.J., Yun S.H., Chun H.K., Lee W.Y., Kim S.J., Choi S.H., Heo J.S., Joh J.W., Kim Y.I. Risk factor stratification after simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jan; 393(1): 13–9. doi: 10.1007/s00423-007-0231-0.
20. Boostrom S.Y., Vassiliki L.T., Nagorney D.M., Wolff B.G., Chua H.K., Harmsen S., Larson D.W. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. *J Gastrointest Surg*. 2011; 15(9): 1583–8. doi: 10.1007/s11605-011-1604-9.
21. Mentha G, Majno P.E., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P, Roth A.D. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006; 93(9): 872–878. doi: 10.1002/bjs.5346.
22. de Rosa A., Gomez D., Hossaini S., Duke K., Fenwick S.W., Brooks A., Poston G.J., Malik H.Z., Cameron I.C. Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach. *J Surg Oncol*. 2013 Dec; 108(7): 444–9. doi: 10.1002/jso.23429.
23. Lam V.W., Laurence J.M., Pang T, Johnston E., Hollands M.J., Pleass H.C., Richardson A.J. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2014 Feb; 16(2): 101–8. doi: 10.1111/hpb.12083.
24. Waisberg J, Ivankovics I.G. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy. *World J Hepatol*. 2015 Jun; 7(11): 1444–9. doi: 10.4254/wjh.v7.i11.1444.
25. Mentha G, Roth A.D., Terraz S, Giostra E., Gervaz P., Andres A., Morel P, Rubbia-Brandt L., Majno P.E. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008; 25(6): 430–5. doi: 10.1159/000184734.
26. Damjanov N, Weiss J, Haller D.G. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. *Oncologist*. 2009 Oct; 14(10): 963–9. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0022.
27. Eisenberger A, Whelan R.L., Neugut A.I. Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Jun; 23(6): 559–68. doi: 10.1007/s00384-008-0456-6.
28. Thornton L, Reader H, Stojkovic S, Allgar V, Woodcock N. Has the 'Fast-Track' referral system affected the route of presentation and/or clinical outcomes in patients with colorectal cancer? *World J Surg Oncol*. 2016 Jun 8; 14(1): 158. doi: 10.1186/s12957-016-0911-8.
29. NCCN Guidelines Version 3. 2019. Rectal Cancer [Internet]. URL: www.nccn.org (cited 07.04.2021).
30. Kennedy E, Vella E.T., Blair Macdonald D., Wong C.S., McLeod R.; Cancer Care Ontario Preoperative Assessment for Rectal Cancer Guideline Development Group. Optimisation of preoperative assessment in patients diagnosed with rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Apr; 27(4): 225–45. doi: 10.1016/j.clon.2015.01.001.
31. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L., Chen W, Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Peng J., Ren D., Wang J. Modified FOFX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20; 34(27): 3300–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6198.
32. Erlandsson J., Holm T, Pettersson D., Berglund Å., Cedermarck B., Radu C., Johansson H., Machado M., Hjern F., Hallböök O., Syk I., Glime-lius B., Martling A. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar; 18(3): 336–346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
33. Latkauskas T, Pauzas H., Gineikiene I., Janciauskiene R., Juozaityte E., Saladzinskas Z., Tamelis A., Pavalkis D. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis*. 2012 Mar; 14(3): 294–8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x.
34. Sun Z, Adam M.A., Kim J., Shenoj M., Migaly J., Mantyh C.R. Optimal Timing to Surgery after Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *J Am Coll Surg*. 2016 Apr; 222(4): 367–74. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.017.
35. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W., Wyrwicz L., Rutkowski A., Kosakowska E., Cencelewicz A., Spalek M., Polkowski W., Jankiewicz M., Styliński R., Bębenek M., Kapturkiewicz B., Maciejczyk A., Sadowski J., Zygulska J., Zegarski W., Jankowski M., Las-Jankowska M., Toczko Z., Żelazowska-Omiotek U., Kepka L., Socha J., Wasilewska-Tesluk E., Markiewicz W., Kładny J., Majewski A., Kapuściński W., Suwiński R., Bujko K.; Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation

versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1; 30(8): 1298–1303. doi: 10.1093/annonc/mdz186.

36. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Putter H., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J.H., Leer J.W., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30; 345(9): 638–46. doi: 10.1056/NEJMoa010580.

37. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.K., Putter H., Wiggers T., Rutten H., Pahlman L., Glimelius B., Leer J.W., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov; 246(5): 693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.

38. Cameron M.G., Kersten C., Vistad I., Fosså S., Guren M.G. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer - a systematic review. *Acta Oncol*. 2014 Feb; 53(2): 164–73. doi: 10.3109/0284186X.2013.837582.

39. Tyc-Szczepaniak D., Wyrwicz L., Kepka L., Michalski W., Olszyna-Serementa M., Palucki J., Pietrzak L., Rutkowski A., Bujko K. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol*. 2013 Nov; 24(11): 2829–34. doi: 10.1093/annonc/mdt363.

40. Chow E., Zeng L., Salvo N., Dennis K., Tsao M., Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012; 24(2): 112–24. doi: 10.1016/j.clon.2011.11.004.

41. Lutz S.T., Chow E.L., Hartsell W.F., Konski A.A. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer*. 2007; 109(8): 1462–70. doi: 10.1002/cncr.22555.

42. Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R., Lundstedt C., Hägerstrand I., Ranstam J., Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986; 73(9): 727–31. doi: 10.1002/bjs.1800730917.

43. Hamady Z.Z., Lodge J.P., Welsh F.K., Toogood G.J., White A., John T., Rees M. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg*. 2014 Mar; 259(3): 543–8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182902b6e.

44. Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Valera V.A., Korita P.V., Akazawa K., Ajioka Y., Hatakeyama K. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep; 15(9): 2472–81. doi: 10.1245/s10434-008-0023-y.

45. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Tsiëb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanen A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.

46. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. 2020 [Интернет]. URL: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/03/Rak-pryamoi-ki-shki-KR554.pdf> (дата обращения: 07.04.2021). [Clinical guidelines. Rectal cancer. 2020 [Internet]. URL: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/03/Rak-pryamoi-ki-shki-KR554.pdf> (date accessed: 04/07/2021). (in Russian)].

47. Fossam C.C., Alabbad J.Y., Romak L.B., Hallemeier C.L., Haddock M.G., Huebner M., Dozois E.J., Larson D.W. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Aug; 8(4): 650–658. doi: 10.21037/jgo.2017.06.07.

48. Holliday E.B., Hunt A., You Y.N., Chang G.J., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A., Bednarski B.K., Eng C., Koay E.J., Minsky B.D., Taniguchi C., Krishnan S., Herman J.M., Das P. Short course radiation as a component of definitive multidisciplinary treatment for select patients with metastatic rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Dec; 8(6): 990–997. doi: 10.21037/jgo.2017.09.02.

49. Liu K.T., Wan J.F., Zhu J., Li G.C., Sun W.J., Shen L.J., Cai S.J., Gu W.L., Lian P., Zhang Z. Role of pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer and synchronous unresectable distant metastases. *Cancer Radiother*. 2016 Dec; 20(8): 805–810. doi: 10.1016/j.canrad.2016.06.009.

50. Bird T., Michael M., Bressel M., Chu J., Chander S., Cooray P., McKendrick J., Jefford M., Heriot A., Steel M., Leong T., Ngan S.

FOLFOX and intensified split-course chemoradiation as initial treatment for rectal cancer with synchronous metastases. *Acta Oncol*. 2017 May; 56(5): 646–652. doi: 10.1080/0284186X.2017.1296584.

51. Manceau G., Brouquet A., Bachet J.B., Penna C., El Hajjam M., Rougier P., Nordlinger B., Benoist S. Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery*. 2013 Sep; 154(3): 528–35. doi: 10.1016/j.surg.2013.02.010.

52. Labori K.J., Guren M.G., Brudvik K.W., Røskok B.I., Waage A., Nesbakken A., Larsen S., Dueland S., Edwin B., Bjørneth B.A. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. *Colorectal Dis*. 2017 Aug; 19(8): 731–738. doi: 10.1111/codi.13622.

53. Lin J.K., Lee L.K., Chen W.S., Lin T.C., Jiang J.K., Yang S.H., Wang H.S., Chang S.C., Lan Y.T., Lin C.C., Yen C.C., Liu J.H., Tzeng C.H., Teng H.W. Concurrent chemoradiotherapy followed by metastasectomy converts to survival benefit in stage IV rectum cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012 Oct; 16(10): 1888–96. doi: 10.1007/s11605-012-1959-6.

54. Kim S.H., Kim J.H., Jung S.H. Comparison of oncologic outcomes of metastatic rectal cancer patients with or without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Sep; 30(9): 1193–9. doi: 10.1007/s00384-015-2272-0.

55. Zhu J., Lian P., Liu F., Xu Y., Xu J., Guan Z., Liang L., Wang M., Cai S., Zhang Z. Phase II trial of first-line chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy followed by chemotherapy for synchronous unresectable distant metastases rectal adenocarcinoma. *Radiat Oncol*. 2013 Jan 7; 8: 10. doi: 10.1186/1748-717X-8-10.

56. Michael M., Chander S., McKendrick J., MacKay J.R., Steel M., Hicks R., Heriot A., Leong T., Cooray P., Jefford M., Zalberg J., Bressel M., McClure B., Ngan S.Y. Phase II trial evaluating the feasibility of interdigitating folfox with chemoradiotherapy in locally advanced and metastatic rectal cancer. *Br J Cancer*. 2014 Nov 11; 111(10): 1924–31. doi: 10.1038/bjc.2014.487.

57. Bisschop C., van Dijk T.H., Beukema J.C., Jansen R.L.H., Gelderblom H., de Jong K.P., Rutten H.J.T., van de Velde C.J.H., Wiggers T., Havenga K., Hospers G.A.P. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(9): 2632–2638. doi: 10.1245/s10434-017-5897-0.

58. Cho H., Kim J.E., Kim K.P., Yu C.S., Kim J.C., Kim J.H., Lee M.A., Jang H.S., Oh S.T., Kim S.Y., Oh J.H., Kim D.Y., Hong Y.S., Kim T.W. Phase II Study of Preoperative Capecitabine and Oxaliplatin-based Intensified Chemoradiotherapy With or Without Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer and Synchronous Liver-limited Resectable Metastases. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39(6): 623–629. doi: 10.1097/COC.0000000000000315.

59. Sager O., Dincoglan F., Demiral S., Uysal B., Gamsiz H., Dirican B., Beyzadeoglu M. A Concise Review of Pelvic Radiation Therapy (RT) for Rectal Cancer with Synchronous Liver Metastases. *Int J Surg Oncol*. 2019 Apr 21; 2019: 5239042. doi: 10.1155/2019/5239042.

60. Gelsomino F., Spallanzani A., Garajová I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jul; 139: 91–95. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.004.

61. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J., Solomon M., Goldstein D., Joseph D., Ackland S.P., Schache D., McClure B., McLachlan S.A., McKendrick J., Leong T., Hartopanu C., Zalberg J., Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012; 30(31): 3827–33. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597.

62. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., Monson J., Grieve R., Khanna S., Quirke P., Couture J., de Metz C., Myint A.S., Bessell E., Griffiths G., Thompson L.C., Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009 Mar 7; 373(9666): 811–20. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

63. Erlandsson J., Löhrinc E., Ahlberg M., Pettersson D., Holm T., Glimelius B., Martling A. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiation Oncol*. 2019 Jun; 135: 178–186. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.016.

64. Glynn-Jones R., Wyrwicz L., Tiet E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1; 28(suppl_4): iv22–iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.

Поступила/Received 07.04.2021
Принята в печать/Accepted 01.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Почуев Тарас Петрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1858-0968. AuthorID (РИНЦ): 232172.

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3787-6139. AuthorID (РИНЦ): 149346.

Петров Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9242-2303. AuthorID (РИНЦ): 972614.

Карпов Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6253-1461. AuthorID (РИНЦ): 149346.

ВКЛАД АВТОРОВ

Почуев Тарас Петрович: разработка концепции научной работы, анализ данных научной литературы, написание черновика рукописи.

Невольских Алексей Алексеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Петров Леонид Олегович: анализ научной работы, редактирование содержания.

Титова Людмила Николаевна: анализ научной работы, редактирование содержания.

Карпов Александр Анатольевич: анализ научной работы, редактирование содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Taras P. Pochuev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiation and Surgery for Abdominal Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Alexey A. Nevolskikh, MD, DSc, Deputy Director, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Leonid O. Petrov, MD, PhD, Head of Department of Radiation and Surgery for Abdominal Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Lyudmila N. Titova, MD, PhD, Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Alexandr A. Karpov, MD, PhD, Researcher, Department of Radiation and Surgery for Abdominal Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Taras P. Pochuev: study conception, data analysis, drafting of the manuscript.

Alexey A. Nevolskikh: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Leonid O. Petrov: study analysis, editing of the manuscript.

Lyudmila N. Titova: study analysis, editing of the manuscript.

Alexandr A. Karpov: study analysis, editing of the manuscript.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Болотина Л.В., Королева Л.А., Каприн А.Д. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148

For citation: Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Bolotina L.V., Koroleva L.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**В.И. Потиевская¹, А.А. Ахобеков², Л.В. Болотина¹, Л.А. Королева¹,
А.Д. Каприн¹**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: alber-t7@mail.ru¹

Клинический госпиталь Лапино, г. Москва, Россия²

Россия, 143081, Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111²

Аннотация

Наряду со значительными успехами в лечении рака молочной железы, позволившими улучшить выживаемость, сердечно-сосудистые заболевания стали основной причиной инвалидизации и смертности, не связанной с рецидивом злокачественного новообразования. В общей популяции сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности как у женщин, так и у мужчин. У пациенток с раком молочной железы частота сердечно-сосудистых заболеваний еще выше, чем в общей популяции. Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с раком молочной железы, вероятно, обусловлена наличием общих факторов риска, а также кардиотоксичностью противоопухолевой терапии. Рост развития сердечно-сосудистых заболеваний у выживших пациенток с раком молочной железы является серьезной проблемой. В данном обзоре литературы описаны частота встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при разных схемах лечения рака молочной железы, факторы риска их развития, стратегии мониторинга функции сердечно-сосудистой системы во время и после противоопухолевой терапии, а также стратегии профилактики и лечения кардиотоксичности.

Ключевые слова: рак молочной железы, противоопухолевая терапия, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые заболевания.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANTITUMOR THERAPY FOR BREAST CANCER: DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

**V.I. Potievskaya¹, A.A. Akhobekov², L.V. Bolotina¹, L.A. Koroleva¹,
A.D. Kaprin¹**

P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology
Center, Moscow, Russia¹

3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: alber-t7@mail.ru¹

Clinical Hospital Lapino, Moscow, Russia²

111, 1st Uspenskoe sh., 143081, Lapino, Russia²

Abstract

Although significant advances have been made in breast cancer treatment resulting in improved survival, cardiovascular disease has become the main cause of disability and mortality not related to cancer recurrence. In the general population, cardiovascular disease is the leading cause of death in both women and men. In patients with breast cancer, the incidence of cardiovascular diseases is even higher than in the general population. The high incidence of cardiovascular disease in breast cancer patients is likely due to the presence of common risk factors as well as the patients with breast cancer, the incidence of cardiovascular diseases is even higher than in the general population. The high incidence of cardiovascular disease in breast cancer patients is likely due to the presence of common risk factors as well as cardiotoxicity of anticancer therapy. The rise in the development of cardiovascular disease in breast cancer survivors is a major concern. This literature review will describe the incidence of cardiovascular complications with different treatment regimens for breast cancer, risk factors for their development, strategies for monitoring cardiovascular function during and after anticancer therapy, and strategies for the prevention and treatment of cardiotoxicity.

Key words: breast cancer, anticancer therapy, cardiotoxicity, cardiovascular disease.

Введение

Наряду со значительными успехами в лечении рака молочной железы (РМЖ), позволившими улучшить выживаемость, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали основной причиной инвалидизации и смертности, не связанной с рецидивом данного злокачественного новообразования (ЗНО). Риск смерти от ССЗ через 7 лет после выявления РМЖ почти вдвое выше, чем у пациентов без РМЖ [1]. В общей популяции сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности как у женщин, так и у мужчин. У пациенток с РМЖ частота ССЗ еще выше, чем в общей популяции [2]. Высокая частота ССЗ у пациенток с РМЖ, вероятно, обусловлена наличием общих факторов риска (модифицируемые: гиподинамия, ожирение, курение, заместительная гормональная терапия; немодифицируемые: возраст, семейный анамнез, раннее менархе), а также кардиотоксичностью противоопухолевой терапии. Есть данные, что около трети пациенток с метастатическим РМЖ имеют два или более факторов риска ССЗ [3]. Благодаря современным подходам в лечении РМЖ в настоящее время почти 90 % пациенток переживают не менее 5 лет, а 75 % выживают в течение 10 лет после диагностики РМЖ на любой стадии заболевания [4]. Наряду с этим распространенность ССЗ с возрастом увеличивается, и рост развития ССЗ у выживших пациенток с РМЖ является серьезной проблемой.

Антрациклины

Антрациклины являются эффективными цитотоксическими противоопухолевыми препаратами, и схемы лечения, содержащие доксорубицин или эпирубицин, часто используются при лечении пациенток с РМЖ. Кроме противоопухолевой активности, антрациклины могут приводить к апоптозу и фиброзу кардиомиоцитов, что чаще всего проявляется в виде бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в начале лечения, которое может прогрессировать до клинически значимой сердечной недостаточ-

ности (СН). Данный тип кардиотоксичности относится к I типу – необратимой дисфункции миокарда [5]. Риск антрациклиновой кардиомиопатии повышается с увеличением кумулятивной дозы антрациклинов [6]. Механизмы развития антрациклиновой кардиомиопатии продолжают изучаться. Антрациклины проникают в кардиомиоциты посредством пассивной диффузии и могут накапливаться в несколько сотен раз большей концентрации, чем в межклеточных пространствах. В результате окислительно-восстановительного цикла антрациклинов образуется большое количество высокотоксичных свободных радикалов. Кроме этого, антрациклины обладают высоким сродством к железу с образованием сложного комплекса, вызывающего образование свободных радикалов, оказывающих не прямое токсическое действие на кардиомиоциты. Антрациклины могут способствовать высвобождению ионов железа из ферритина и тем самым еще больше усугублять оксидативный стресс [7].

Также было высказано предположение, что top2 β фермент с высоким уровнем экспрессии в кардиомиоцитах, является ключевым молекулярным посредником в развитии антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности. В исследовании S. Zhang et al. продемонстрировано, что специфическая делеция топоизомеразы 2 β в мышечной модели защищает кардиомиоциты от доксорубицин-индуцированных двунитевых ДНК, приводящих к повреждению митохондрий и образованию активных радикалов. Следовательно, уровень топоизомеразы 2 β в периферической крови может быть полезен как маркер определения предрасположенности пациента к развитию антрациклиновой кардиомиопатии [8].

Выявление точных механизмов развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности может помочь в прогнозировании ее развития и в проведении эффективных мер профилактики у пациентов высокого риска. Ретроспективный анализ трех исследований, включавших 630 пациенток с РМЖ, выявил развитие СН со снижением ФВЛЖ более 10 % от исходных значений у 5, 16, 26 и 48 %

больных при кумулятивной дозе доксорубина 400, 500, 550 и 700 мг/м² соответственно, ФВЛЖ оценивалась с помощью сцинтиграфии миокарда [9].

В ходе 10-летнего наблюдения исследования BCIRG 001, являющегося крупнейшим многоцентровым исследованием по изучению кардиотоксичности антрациклинов, с включением 1491 пациентки, изучалось изменение ФВЛЖ и клинического состояния больных РМЖ на фоне использования доксорубина в кумулятивной дозе 300 мг/м² в составе двух схем (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид или фторурацил, доксорубин, циклофосфамид). Так, у 3 % пациенток в течение 10 лет наблюдалась СН III или IV ФК по NYHA, 6 из которых умерли от прогрессирующей СН. В этом же исследовании у 17 % пациенток отмечалось снижение ФВЛЖ на 20 % от исходного уровня [10].

В работе FASG 05 (кумулятивная доза эпирубина 50 или 100 мг/м² в составе схемы с фторурацилом и циклофосфамидом) были исследованы 150 пациенток, излечившихся от РМЖ. Так, после более чем 8-летнего наблюдения частота клинически значимой СН после адъювантной терапии с эпирубином 100 мг/м² включала два случая клинически значимой СН и 18 случаев бессимптомного снижения ФВЛЖ менее 50 %. В группе с использованием эпирубина 50 мг/м² лишь у одной пациентки отмечалось бессимптомное снижение ФВЛЖ менее 50 % [11].

В исследовании SEER было продемонстрировано, что у пациенток в возрасте 66–80 лет с ранней стадией РМЖ и отсутствием СН в анамнезе терапия антрациклинами была ассоциирована с повышением риска развития СН на 30 % по сравнению с пациентками, которых лечили без антрациклинов (ОР 1,3, 95 % ДИ: 1,1–1,4) [12].

Из-за повышенного риска развития СН, связанной с антрациклинами, эти препараты не следует использовать для лечения пациентов с различными формами кардиомиопатий, недавним инфарктом миокарда, тяжелыми аритмиями или СН. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что дексразоксан существенно снижает риск антрациклиновой кардиотоксичности у пациенток с метастатическим РМЖ. Механизм кардиопротекции, по-видимому, заключается в ингибировании разрывов ДНК, а также в уменьшении образования свободных радикалов кислорода в кардиомиоцитах. Однако дексразоксан может снижать противоопухолевую активность антрациклинов [13]. Также требуются высокие дозы для получения терапевтического эффекта (в 10 раз выше доз антрациклинов). Все это в сочетании с высокой стоимостью препарата ограничивает его применение, в связи с чем данный препарат рекомендован только пациенткам с метастатическим РМЖ, которым планируется продолжать терапию

антрациклинами после введенной кумулятивной дозы 300 мг/м² [14–17]. Использование стандартной схемы лечения СН с применением ингибиторов АПФ, бета-блокаторов может предотвратить развитие и улучшить функцию ЛЖ у пациенток с уже развившейся кардиотоксичностью.

Трастузумаб

Особое место в структуре РМЖ занимают опухоли с избыточной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER-2, которая определяется у 20–30 % пациенток. Интерес к таким пациенткам обусловлен агрессивным течением болезни, ранним метастазированием, резистентностью к химио- и гормонотерапии. Первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER-2-позитивного РМЖ, стал трастузумаб [18].

Для трастузумаба в отличие от антрациклинов, характерен II тип кардиотоксичности – обратимая дисфункция миокарда [19]. Появление нежелательных сердечно-сосудистых явлений связано с блокировкой физиологического регуляторного действия через HER-2 на кардиомиоциты. В отсутствие функции HER-2 кардиомиоциты не способны активировать сигнальные пути для собственного выживания. Кроме того, происходит накопление активных форм кислорода, что в итоге приводит к сердечной дисфункции [20].

В ряде случаев при развитии трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности возникает необходимость прекращения курса терапии трастузумабом. Из клинических рекомендаций ASCO следует, что при лечении трастузумабом рекомендуется его отмена на ≥ 4 нед, если есть абсолютное снижение ФВЛЖ на ≥ 16 % от исходных значений или абсолютное снижение ФВЛЖ на ≥ 10 % от исходных значений и ниже границы нормы. Возобновлять лечение следует в случаях, если ФВЛЖ возрастает выше нижней границы нормы и абсолютное снижение ФВЛЖ было ≤ 15 %. Стоит отметить, что при прерывании более 1 цикла трастузумаба достоверно возрастает частота ранних рецидивов РМЖ [21]. Поэтому необходимо помнить о рисках прерывания противоопухолевой терапии, и каждое решение должно быть строго обоснованным.

В пилотное исследование SAFE HEART были включены 30 пациентов с ФВЛЖ >40 % и <50 % без симптомов СН, получающих терапию трастузумабом. Все пациенты наблюдались у кардиолога, принимали бета-блокаторы и иАПФ, 27 (90 % пациенток) закончили курс терапии без сердечно-сосудистых осложнений [22].

В метаанализе, посвященном сердечно-сосудистым осложнениям у больных РМЖ, принимающих трастузумаб, было выявлено, что у 3 % пациенток [95 % ДИ, 2,41–3,64; $p>0,05$] развилась кардиотоксичность. Частота заболеваемости у

больных с ранним РМЖ составила 2,62 % [95 % ДИ, 1,97–3,35; $p>0,05$] и с метастатическим РМЖ – 3,14 % [95% ДИ, 2,12–4,37; $p>0,05$]. В работе отмечено, что клинические исследования обычно исключают пациенток с предшествующими ССЗ, поэтому частота развития СН может быть еще выше в реальной жизни [23].

Метаанализ 17 включенных исследований показал, что такие сопутствующие заболевания, как гипертоническая болезнь [95 % ДИ: 1,14–2,26, $p<0,01$], сахарный диабет [95 % ДИ: 1,10–2,38, $p<0,02$], и предыдущее использование антрациклинов [95 % ДИ: 1,17–3,92, $p<0,02$] были связаны с риском развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности. Также установлено, что возрастная категория пациентов старше 65 лет чаще была подвержена развитию кардиотоксичности ($p=0,013$). Совместное применение антрациклинов и трастузумаба заметно увеличивает вероятность снижения ФВЛЖ и развития СН. Так, сочетание применения антрациклина и трастузумаба было связано с развитием СН III или IV ФК по NYHA у 16 % больных с метастатическим РМЖ [24]. Позже стало ясно, что кардиотоксичность может быть значительно снижена за счет временного интервала между применением антрациклинов и трастузумаба [25].

Наблюдается связь между назначением ингибиторов АПФ с бета-блокаторами и восстановлением функции ЛЖ в течение 12 мес. Также известно, что у пациенток с HER-2 положительным РМЖ и нормальной ФВ ЛЖ до приема трастузумаба и антрациклинов непрерывное использование бета-блокаторов снижает частоту развития СН [26, 27].

Одним из возможных методов снижения частоты развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности и, соответственно, прекращения курса терапии является сокращение времени терапии трастузумабом. В 2018 г. были опубликованы данные рандомизированного клинического исследования 3 фазы PERSEPHONE, в котором 4089 пациенток с HER-2 позитивным РМЖ рандомизированы (1:1) на две группы: в первую группу вошли пациентки, принимавшие трастузумаб в течение 6 мес, во вторую – в течение 12 мес. Безрецидивная выживаемость на отметке 4 года в обеих группах была примерно равна – 89 % ОР 1,07 (90 % ДИ 0,93–1,24), $p=0,01$. Нежелательные явления в виде кардиотоксичности, которые привели к прекращению приема трастузумаба, отмечались реже в группе 6-месячной терапии (4 против 8 %, $p<0,0001$). Учитывая результаты данного исследования, можно предположить, что для снижения кардиотоксичности необходимо сокращение длительности стандартной адъювантной терапии трастузумабом до 6 мес [28].

Трастузумаб широко используется в комбинации с новыми таргетными препаратами, в

частности с пертузумабом. Кардиотоксичность, обусловленная пертузумабом, незначительна в сравнении с трастузумабом. При этом добавление пертузумаба к трастузумабу не увеличивает риск кардиотоксичности последнего [29].

Особое внимание кардиотоксическим нежелательным реакциям уделяется при разработке новых режимов терапии HER-позитивных раков молочной железы. Оценка кардиологических рисков проводится в сравнении с классическим применением трастузумаба. С этих позиций представляют несомненный интерес результаты исследования II фазы АТЕМРТ, в которое включались пациентки с ранним HER-позитивным РМЖ I стадии с исходно сохраненной фракцией выброса левого желудочка ($LVEF\geq 50\%$), $n=497$. В послеоперационном периоде одна группа получала классическую комбинацию паклитаксела с трастузумабом 2 мг/кг еженедельно в течение 12 нед с последующей отменой паклитаксела и продолжением введения трастузумаба 6 мг/кг до общей длительности 1 год. Вторая группа получала трастузумаб эмтанзин (TD-M1) 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед в течение года. Одной из вторичных целей была оценка кардиологической безопасности лечения. Срок наблюдения составил 5 лет после последней дозы трастузумаба или TD-M1. Оказалось, что бессимптомное снижение ФВЛЖ $>15\%$ составило 6,1 % для классического режима паклитаксела с трастузумабом и в 4,5 раза ниже (1,3 %) для исследовательского режима TD-M1. Сравнительная оценка данных показателей производилась с использованием ЭХО или MUGA до начала лечения, на 12-й нед, далее через 6, 9 и 12 мес [30].

Таксаны

Частота дисфункции ЛЖ при использовании таксанов, в частности паклитаксела, составляет 0,7 %, что является сравнительно низким по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами. Чаще всего кардиотоксичность паклитаксела проявляется в виде нарушений ритма сердца: бессимптомной брадикардии (30 %), желудочковых аритмий (0,26%) и наджелудочковых тахикардий (0,24 %). Паклитаксел увеличивает риск кардиотоксичности антрациклинов, влияя на их метаболизм и экскрецию. Сочетание паклитаксела и высоких доз антрациклинов повышает риск дисфункции ЛЖ до 20 %. Исключение одновременного применения паклитаксела и антрациклинов минимизирует риск развития кардиотоксичности [31].

Гормональная терапия

В лечении РМЖ большое значение играет гормональная терапия, которая может быть использована в качестве адъювантной и неоадъювантной терапии. Существует несколько видов гормональной терапии РМЖ. Тамоксифен и торемифен яв-

ляются селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Редким, но опасным осложнением при их использовании является тромбоз глубоких вен нижних конечностей, который может приводить к тромбоэмболии легочной артерии. Также сообщалось о связи развития ишемического инсульта с использованием тамоксифена.

Фулвестрант является антагонистом эстрогеновых рецепторов. Его использование не приводит к какому-либо сердечно-сосудистым осложнениям.

Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан) уменьшают способность организма синтезировать эстроген. Использование ингибиторов ароматазы не сопряжено с развитием кардиотоксичности [32].

Комбинированная эндокринотерапия

Для лечения диссеминированных или нерезектабельных форм люминального HER-негативного рака молочной железы без признаков висцерального криза современные режимы первой и последующих линий терапии предполагают применение комбинированной эндокринотерапии – комбинации CDK4/6 ингибиторов с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом [33–37]. Несмотря на то, что основным видом нежелательных реакций является гематологическая токсичность, реакции со стороны сердечно-сосудистой системы также регистрировались в рамках рандомизированных клинических исследований. Так, добавление рибоциклиба к ИА летрозолу приводило к удлинению интервала QTc у 3,3 % пациенток, что связывают со способностью рибоциклиба с высокой специфичностью ингибировать CDK4/6 [38, 39]. У 3 % больных зафиксировано увеличение QTc >480 мсек (при этом пациенты с кардиологическими заболеваниями в анамнезе или дисфункцией, включая QTcF >450 мс на скрининге, не включались в MONALEESA-2). У 0,3 % участников удлинение QTc превысило 500 мс. С учетом наблюдавшихся реакций был разработан четкий алгоритм действий в клинической практике. В частности, при первом эпизоде удлинения QTcF >480 мс рекомендуется возобновить полную дозу препарата после уменьшения интервала QTcF до <481 мс. При повторном увеличении интервала QTcF >481 мс или первом случае увеличения QTcF >500 мс рекомендуется возобновить лечение после уменьшения интервала QTcF до <481 мс со снижением дозы рибоциклиба. В случае регистрации QTcF >500 мс или изменении на >60 мс по сравнению с исходным в комбинации с пируэтной тахикардией, полиморфной желудочковой тахикардией или жалобами или признаками, указывающими на серьезную аритмию, терапия рибоциклибом должна быть отменена [36]. С целью своевременного выявления бессимптомного течения данного нежелательного явления до начала терапии следует выполнить ЭКГ. Терапию с включением рибоциклиба следует начинать

только у пациенток с интервалом QTcF <450 мс. ЭКГ необходимо повторить примерно в 14-й день первого цикла, в начале второго цикла, а затем по клиническим показаниям. Как уже упоминалось, применения препарата следует избегать у пациенток с удлинением интервала QTc или его значительным риском. Это включает больных с синдромом удлинения интервала QT, с неконтролируемыми или значимыми заболеваниями сердца, включая недавний инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию, брадиаритмию, с отклонениями уровней электролитов. Также в качестве мониторинга адекватное наблюдение за уровнями электролитов в сыворотке (включая калий, кальций, фосфор и магний) должно быть выполнено до начала терапии, в начале первых 6 циклов, а затем по клиническим показаниям. Все выявленные отклонения должны быть скорректированы до начала терапии рибоциклибом [36]. В случае наличия у больной высоких рисков развития кардиальной токсичности может быть использована комбинация тех же гормональных препаратов (ИА, фулвестранта) с другим препаратом той же группы CDK4/6 ингибиторов – палбоциклибом. Палбоциклиб доказано не влияет на интервал QTc, изучению чего был специально посвящен отдельный раздел в каждом из проводимых исследований. Важно, что в исследовании PALOMA-2 включались пациентки, в том числе с удлинением интервала QTc. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано его увеличения в процессе проведения терапии [40]. Таким образом, замена препаратов внутри группы или своевременная коррекция дозы позволяет проводить противоопухолевое лечение эффективно и безопасно.

Скрининг бессимптомной кардиотоксичности

В общей популяции было показано, что лица с низкой ФВ ЛЖ без симптомов СН имеют 5-кратно повышенный риск развития симптомной СН и сердечной смерти по сравнению с лицами с нормальной ФВ ЛЖ [41]. Кроме того, несколько рандомизированных исследований показали, что лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами у пациентов после инфаркта миокарда с низкой ФВ ЛЖ без симптомов СН снижает риск сердечной смерти, симптомной СН и ремоделирования ЛЖ [42, 43]. Основываясь на убедительных доказательствах пользы раннего начала лечения пациентов со структурными заболеваниями сердца для предотвращения развития СН, Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов рекомендуют раннее начало терапии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами для предотвращения прогрессирования СН у отдельных лиц с низкой ФВ ЛЖ. Большая часть исследований по предотвращению прогрессирования СН была посвящена пациентам с ишемической

и дилатационной кардиомиопатией. Изучение антрациклиновой трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности также позволяет сделать предположение, что раннее лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами может предотвратить прогрессирование СН по крайней мере в течение 5 лет [44]. Тем не менее более длительное наблюдение за выжившими после ЗНО детьми показало, что раннее улучшение функции ЛЖ на фоне лечения эналаприлом в последующем не прослеживается, и у пациентов в отдаленном периоде развивается симптомная СН [45].

Учитывая эти данные, необходимы исследования по оценке отдаленных результатов терапии кардиотоксичности, вызванной лечением РМЖ. Кроме того, не решен вопрос о целесообразности первичной профилактики кардиотоксичности у лиц без снижения ФВ ЛЖ. В публикации J. Hermann et al. приведены шкалы определения кардиотоксичности, разработанные в клинике Мейо, по которым использование антрациклинов, циклофосфамида, ифосфамида, клофарабина или трастузумаба оценивается в 4 балла. Применение доцетексела, пертузумаба, сунитиниба или сорафиниба – в 2 балла. Бецизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб – в 1 балл. СН, ИБС, сахарный диабет, предыдущее лечение антрациклинами, облучение области средостения, возраст до 15 лет и старше 65 лет, женский пол – в 1 балл. Сумма менее 3 баллов оценивается как низкий риск кардиотоксичности, 3–4 балла – средний риск, 5–6 баллов – высокий риск, более 6 баллов – очень высокий риск. С целью первичной профилактики кардиотоксичности у пациентов высокого и очень высокого риска авторы предлагают начинать стандартное лечение СН наряду с началом противоопухолевой терапии. Данный вопрос на сегодняшний день остается спорным [46].

Кардиальные биомаркеры

Полезь кардиомаркеров в качестве скринингового теста на ранние признаки кардиотоксичности до снижения ФВ ЛЖ была оценена в нескольких когортах. В большом одноцентровом исследовании из 703 больных с различными ЗНО, включая пациенток с РМЖ, которых лечили высокодозной химиотерапией, повышение тропонина I более 0,08 нг/мл в первые 72 ч и через 1 мес после химиотерапии предсказывало развитие СН и внезапную сердечную смерть. Кроме того, лечение ингибиторами АПФ пациентов с повышенным уровнем тропонина I приводило к снижению риска развития СН и снижению ФВ ЛЖ [47]. В другом многоцентровом исследовании с включением 81 пациентки с HER-2 положительным РМЖ, получивших лечение доксорубицином и трастузумабом, повышение тропонина I через 2–3 мес было связано с повышенным риском кардиотоксичности, однако чувствительность ранних повышений уровня тропонина I составляла лишь 48 % [48].

NT-proBNP (N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида) широко используется для выявления СН, и даже очень низкие уровни могут идентифицировать пациентов с высоким риском развития СН. NT-proBNP может оказаться полезным для раннего выявления дисфункции ЛЖ после применения антрациклинов и трастузумаба, но его роль в регулярном наблюдении не установлена [49]. Необходимы дополнительные исследования для оценки прогностической значимости тропонина I и NT-proBNP в отношении кардиотоксичности при противоопухолевой терапии.

Эхокардиографический скрининг

Эхокардиография является надежным методом выявления систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. В руководствах Американского общества клинической онкологии по профилактике и мониторингу сердечной дисфункции у выживших после ЗНО рекомендуется выполнение ЭхоКТ через 6 и 12 мес после завершения противоопухолевой терапии [50].

В последнее время все большее распространение получает специальная ультразвуковая методика, получившая название «speckle tracking» (в переводе с англ. – отслеживание точек), которая позволяет изучать амплитуду движения небольших участков – точек в миокарде. Процент изменения расстояния между точками называется деформацией. Для изучения трехмерной структуры сердца оценивается в 5 проекциях, а ЛЖ делится на 17 сегментов. Это позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда (деформации) в продольном, радиальном и циркулярном пространственных направлениях.

Подобно сывороточным биомаркерам, эхокардиографические показатели деформации миокарда были изучены как потенциальные ранние индикаторы повреждения миокарда с гипотезой, что раннее выявление субклинической кардиотоксичности позволит проводить более раннее лечение и, таким образом, повысить вероятность предотвращения отдаленных случаев СН. Обычно оцениваемые измерения деформации миокарда включают деформацию (общую деформацию миокарда желудочков во время сердечного цикла, выраженную в процентах) и скорость деформации с измерениями каждого из них в продольном, радиальном и окружном направлениях.

Ряд исследований показал, что изменения в деформации или скорости деформации происходят раньше, чем снижение ФВ ЛЖ и, таким образом, могут быть чувствительными ранними маркерами кардиотоксичности [51]. В рамках продолжающегося исследования по изучению деформации миокарда во время химиотерапии для улучшения сердечно-сосудистых исходов (SUCCOR) проверяется гипотеза о том, что основанный на деформации подход скрининга с рекомендованным началом терапии ин-

гибаторами АПФ и бета-блокаторами у пациентов со снижением скорости деформации более чем на 11 % будет связан с лучшими сердечно-сосудистыми (снижение сердечной недостаточности, более высокие значения ФВ ЛЖ) и онкологическими (меньше прерываний лечения) исходами по сравнению с алгоритмом скрининга, использующим только изменения ФВ ЛЖ в качестве показателя для начала кардиопротективной терапии.

Кардиотропная терапия

Терапия ингибиторами АПФ и бета-блокаторами является краеугольным камнем в лечении антрациклиновой кардиотоксичности. В одноцентровом исследовании, проведенном в Италии, у пациентов, получавших химиотерапию, большинство из которых ранее подвергались воздействию антрациклинов в средних дозах 300 мг/м², оценивали сывороточные значения тропонина I через 12, 24, 36 и 72 ч после химиотерапии. Затем пациенты с повышенными значениями тропонина I >0,07 нг/мл были рандомизированы по приему эналаприла и плацебо начиная с 1 мес после химиотерапии и продолжали наблюдаться в течение 1 года с первичной конечной точкой, представляющей собой снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 %. В то время как ни один из пациентов в группе приема эналаприла не достигал первичной конечной точки, у 43 % пациентов из контрольной группы было значительное снижение ФВ ЛЖ. Стоит отметить, что в контрольной группе наблюдалось значительное повышение ФВ ЛЖ на фоне комбинированного лечения ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-блокатором (карведилол) [52]. Эти и другие работы, позволяющие предположить, что раннее начало лечения ингибитором АПФ и бета-блокатором может предотвращать снижение ФВ ЛЖ и развитие СН, привели к разработке исследований, направленных на проверку гипотезы о том, что кардиотропная терапия, начатая превентивно до начала терапии ЗНО, может предотвратить кардиотоксичность.

В исследовании PRADA 130 пациентов с ранним РМЖ и плановым лечением эпирубицином (FEC-5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид; 22 % в последующем получали трастузумаб) были рандомизированы в группы приема кандесартана, метопролола сукцината или плацебо до начала химиотерапии. Исследование проводилось в одном центре, и основной конечной точкой было изменение ФВ ЛЖ, измеренное с помощью МРТ сердца после завершения химиотерапии. Была достигнута небольшая, но статистически значимая разница в снижении ФВ ЛЖ с кандесартаном ($p=0,026$), но не с метопрололом сукцинатом ($p=0,772$). Абсолютное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем было низким во всех группах: плацебо – 2,6 %, метопролола – 1,6 %, кандесартана – 0,8 % [53].

В исследовании MANTICORE 101-Breast 94 пациентки с HER-2 положительным ранним РМЖ с запланированным лечением трастузумабом и ФВ ЛЖ ≥ 50 % были рандомизированы перед началом лечения трастузумабом (77 % больных получали лечение без антрациклинов) на прием периндоприла, бисопролола или плацебо. Прирост индексированного диастолического объема ЛЖ, оцененный с помощью МРТ, у пациенток, получавших периндоприл, бисопролол или плацебо, не отличался. Изменение ФВ ЛЖ от исходного уровня до завершения терапии было различным в трех группах: уменьшение на 5 % в группе плацебо, на 3 % в группе периндоприла, на 1 % в группе бисопролола ($p=0,001$). Также было меньше прерываний терапии трастузумабом в обеих группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p=0,02$) [54].

Исследований, оценивающих кардиопротективный эффект статинов у пациентов, получающих химиотерапию, немного. В ретроспективном исследовании, включавшем 628 пациенток с РМЖ, назначение статинов приводило к предотвращению развития СН в сравнении с группой контроля [55]. В другом исследовании 40 пациентов с различными ЗНО были рандомизированы на группу приема аторвастатина по 40 мг ($n=20$) и плацебо ($n=20$) во время лечения антрациклинами. В группе приема аторвастатина через 6 мес терапии в сравнении с группой контроля не наблюдалось повышения С-реактивного белка, а также было значительно менее выражено снижение ФВ ЛЖ и увеличение конечно-диастолического и систолического размера ЛЖ. Такой результат исследователи объясняют плеiotропными эффектами статинов, в том числе антиоксидантным и противовоспалительным действием [56]. Требуются дальнейшие рандомизированные проспективные исследования для определения роли статинов в профилактике кардиотоксичности. Точная роль антагонистов альдостерона в лечении антрациклиновой и трастузумаб-индуцированной кардиомиопатии в настоящее время неизвестна, но может быть рассмотрена у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 35 % и с симптомной СН [57].

Заключение

Успехи в увеличении продолжительности жизни пациенток с РМЖ на фоне современных схем химио- и лучевой терапии тесно связаны с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. На необходимость динамического наблюдения за пациентами, получившими курсы химио- и лучевой терапии, указывают разнообразие клинических симптомов, длительный период бессимптомного течения и прогрессирующий характер индуцированной кардиомиопатии. Мониторинг функций сердечно-сосудистой системы на всех этапах противоопухолевого лечения необходим для своевременного выявления патологи-

ческих изменений в миокарде и начала адекватной кардиотропной терапии онкологических пациентов [58, 59]. Для успешного выявления и предотвращения кардиальных осложнений, а также предупреждения прерывания курсов противоопухолевой

терапии необходимо тесное взаимодействие онкологов и кардиологов. Роль существующих в настоящее время ранних предикторов и методов профилактики и лечения кардиотоксичности под- лежит дальнейшему изучению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bradshaw P.T., Stevens J., Khankari N., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Gammon M.D. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016 Jan; 27(1): 6–13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
- Park N.J., Chang Y., Bender C., Conley Y., Chlebowski R.T., van Londen G.J., Foraker R., Wassertheil-Smoller S., Stefanick M.L., Kuller L.H. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *PLoS One*. 2017 Sep 21; 12(9): e0184174. doi: 10.1371/journal.pone.0184174.
- Polk A., Shahmarvand N., Vistisen K., Vaage-Nilsen M., Larsen F.O., Schou M., Nielsen D.L. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open*. 2016 Oct 19; 6(10): e012798. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012798.
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (cited 9.10.2018).
- Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012 Nov; 18(11): 1639–42. doi: 10.1038/nm.2919.
- Narayan H.K., Finkelman B., French B., Plappert T., Hyman D., Smith A.M., Margulies K.B., Ky B. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*. 2017 Apr 11; 135(15): 1397–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463.
- Kotamraju S., Chitambar C.R., Kalivendi S.V., Joseph J., Kalyanaraman B. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J Biol Chem*. 2002 May 10; 277(19): 17179–87. doi: 10.1074/jbc.M111604200.
- Kersting G., Tzvetkov M.V., Huse K., Kulle B., Hafner V., Brockmüller J., Wójnowski L. Topoisomerase II beta expression level correlates with doxorubicin-induced apoptosis in peripheral blood cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2006; 374(1): 21–30. doi: 10.1007/s0010-006-0091-0.
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1; 97(11): 2869–79. doi: 10.1002/encr.11407.
- Mackey J.R., Martin M., Pienkowski T., Rolski J., Guastalla J.P., Sami A., Glaspy J., Juhos E., Wardley A., Fornander T., Hainsworth J., Coleman R., Modiano M.R., Vinholes J., Pinter T., Rodriguez-Lescure A., Colwell B., Whitlock P., Provencher L., Laing K., Walde D., Price C., Hugh J.C., Childs B.H., Bassi K., Lindsay M.A., Wilson V., Rupin M., Houé V., Vogel C.; TRIO/BCIRG 001 investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan; 14(1): 72–80. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.
- Bonnetierre J., Roché H., Kerbrat P., Fumoleau P., Goudier M.J., Fargeot J., Montcuquet P., Clavère P., Barats J.C., Monnier A., Veyret C., Datchary J., Van Praagh I., Chapelle-Marcillac I. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1; 22(15): 3070–9. doi: 10.1200/JCO.2004.03.098.
- Pinder M.C., Duan Z., Goodwin J.S., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3808–15. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4976.
- Vejpingsa P., Yeh E.T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 2; 64(9): 938–45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
- Marty M., Espié M., Llombart A., Monnier A., Rapoport B.L., Stahala V.; Dextrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Apr; 17(4): 614–22. doi: 10.1093/annonc/mdj134.
- Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Apr; 15(4): 1318–32. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318.
- Venturini M., Michelotti A., Del Mastro L., Gallo L., Carnino F., Garrone O., Tibaldi C., Molea N., Bellina R.C., Pronzato P., Cyrus P., Vinke J., Testore F., Guelfi M., Lionetto R., Bruzzi P., Conte P.F., Rosso R. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14(12): 3112–20. doi: 10.1200/JCO.1996.14.12.3112.
- Lopez M., Vici P., Di Lauro K., Conti F., Paoletti G., Ferrarioni A., Sciuto R., Giannarelli D., Maini C.L. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1998; 16(1): 86–92. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.86.
- HERCEPTIN (trastuzumab). Highlights of Prescribing Information, Genentech, Inc., San Francisco, CA, October 2010. [Internet] URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s52501bl.pdf (9.10.2018).
- Florida R., Smith K.L., Cuomo K.K., Russell S.D. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 22; 6(9): e006915. doi: 10.1161/JAHA.117.006915.
- Onitilo A.A., Engel J.M., Stankowski R.V. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(4): 154–66. doi: 10.1177/2042098614529603.
- Yu A.F., Yadav N.U., Manrique C.R., Thaler H.T., Hudis C.A., Dang C.T., Steingart R.M. Impact of trastuzumab-induced cardiotoxicity and subsequent trastuzumab interruption on breast cancer outcome. *Circulation*. 2013; 128: A9317.
- Lynce F., Barac A., Geng X., Dang C., Yu A.F., Smith K.L., Gallagher C., Pohlmann P.R., Nunes R., Herbolzheimer P., Warren R., Srichai M.B., Hofmeyer M., Cunningham A., Timothee P., Asch F.M., Shajahan-Hag A., Tan M.T., Isaacs C., Swain S.M. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jun; 175(3): 595–603. doi: 10.1007/s10549-019-05191-2.
- Mantaro S., Rossi M., Bonifazi M., D'Amico R., Blandizzi C., La Vecchia C., Negri E., Moja L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb; 11(1): 123–40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x.
- Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L.Jr., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4; 63(8): 809–16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.
- Mohan N., Jiang J., Dokmanovic M., Wu W.J. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther*. 2018 Aug 31; 1(1): 13–17. doi: 10.1093/abt/tby003.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21; 37(36): 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomo G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan; 55(3): 213–20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
- Earl H.M., Hiller L., Vallier A.L., Loi S., Howe D., Higgins H.B., PERSEPHONE Trial Investigators. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with

definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15): 506.

29. Sendur M.A., Aksoy S., Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin*. 2013 Aug; 29(8): 1015–24. doi: 10.1185/03007995.2013.807232.

30. SABCS 2019 [Internet]. URL: <https://www.practiceupdate.com/content/sabcs-2019-recommendations-from-dr-sara-tolaney/93466> (cited 23.02.2020).

31. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000 Apr; 22(4): 263–302. doi: 10.2165/00002018-200022040-00002.

32. Khosrow-Khavar F., Filion K.B., Al-Qurashi S., Torabi N., Bouganin N., Suissa S., Azoulay L. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1; 28(3): 487–496. doi: 10.1093/annonc/mdw673.

33. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N., Aguilar Lopez B., Barrios C.H., Bergh J., Biganzoli L., Boers-Doets C.B., Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J., Curigliano G., Diéras V., El Saghir N.S., Eniu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Johnston S.R.D., Kaufman B., Koppikar S., Krop I.E., Mayer M., Nakigudde G., Offersen B.V., Ohno S., Pagani O., Paluch-Shimon S., Penault-Llorca F., Prat A., Rugo H.S., Sledge G.W., Spence D., Thomssen C., Vorobiof D.A., Xu B., Norton L., Winer E.P. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1634–57. doi: 10.1093/annonc/mdl192.

34. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Petrakova K., Bianchi G.V., Esteve F.J., Martin M., Nusch A., Sonke G.S., De la Cruz-Merino L., Beck J.T., Pivov X., Vidam G., Wang Y., Rodriguez Lorenc K., Miller M., Taran T., Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.

35. Lilly's Verzenio® (abemaciclib) significantly extended life in women with HR+, HER2- advanced breast cancer in MONARCH-2. July 30, 2019 [Internet]. URL: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-verzenio-abemaciclib-significantly-extended-life-women> (cited 23.02.2020).

36. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivov X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Lombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1; 35(25): 2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

37. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N., Hurvitz S.A., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentiis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., Liu M.C., Carlson G., Hughes G., Diaz-Padilla I., Germa C., Hirawat S., Lu Y.S. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul; 19(7): 904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

38. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva-Vazquez R., Jung K.H., Chakravarty A., Hughes G., Goumaris I., Rodriguez-Lorenc K., Taran T., Hurvitz S., Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25; 381(4): 307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.

39. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РИСКАРГ ЛП-004670. 30 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Instruction for the medical use of the medicinal product RISARG LP-004670. 30 p. (in Russian)].

40. Durairaj C., Ruiz-Garcia A., Gauthier E.R., Huang X., Lu D.R., Hoffman J.T., Finn R.S., Joy A.A., Etl J., Rugo H.S., Zheng J., Wilner K.D., Wang D.D. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2018 Mar; 29(3): 271–280. doi: 10.1097/CAD.0000000000000589.

41. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., LeRoy E.C., Vasan R.S. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003; 108(8): 977–82. doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.

42. SOLVD Investigators, Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B.Jr., Cohn J.N. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3; 327(10): 685–91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.

43. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Kober L., Maggioni A.P., Solomon S.D., Swedberg K., Van de Werf F., White H.,

Leimberger J.D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M.A., Califf R.M.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13; 349(20): 1893–906. doi: 10.1056/NEJMoa032292.

44. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8; 136(6): e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

45. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Simbre V.C.2nd, Shaikh S.L., Mone S.M., Gelber R.D., Colan S.D. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1; 20(23): 4517–22. doi: 10.1200/JCO.2002.12.102.

46. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., Villarraga H.R., Mulvagh S.L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014 Sep; 89(9): 1287–306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.

47. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Civelli M., Peccatori F., Martinelli G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8; 109(22): 2749–54. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.

48. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L.Jr., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4; 63(8): 809–16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.

49. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., Tallon E., O'Connell E., Dawkins I., Watson C., O'Hanlon R., Birmingham M., Patle A., Badabhagani M.R., Murtagh G., Voon V., Tilson L., Barry M., McDonald L., Maurer B., McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013 Jul 3; 310(1): 66–74. doi: 10.1001/jama.2013.7588.

50. Armenian S.H., Lacchetti C., Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017 Apr; 13(4): 270–275. doi: 10.1200/JOP.2016.018770.

51. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., Plana J.C., Woo A., Marwick T.H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1; 63(25 Pt A): 2751–68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.

52. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006 Dec 5; 114(23): 2474–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.

53. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W., Gravdehaug B., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bratland A., Storås T.H., Hagve T.A., Røsjø H., Steine K., Geisler J., Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016 Jun 1; 37(21): 1671–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.

54. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S., Jassal D., Pitz M., Haykowsky M.J., Pagano J.J., Chow K., Thompson R.B., Vos L.J., Ghosh S., Oudit G.Y., Ezekowitz J.A., Paterson D.I. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10; 35(8): 870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.

55. Seicean S., Seicean A., Plana J.C., Budd G.T., Marwick T.H. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(23): 2384–90. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.067.

56. Acar Z., Kale A., Turgut M., Demircan S., Durna K., Demir S., Meriç M., Ağaç M.T. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23; 58(9): 988–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.025.

57. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., Mc-

Murray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15; 62(16): e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

58. Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е., Болотина Л.В., Шкляева А.В., Полуэктова М.В., Каприн А.Д. Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение – согласованное мнение экспертов. Технологии живых систем. 2018; 15(6): 3–35. [Matskeplishvili S.T., Potievskaya V.I., Popovkina O.E., Bolotina L.V.,

Shklyayeva A.V., Poluektova M.V., Buravikhina T.A., Dyachuk L.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Usherzon M.B., Buziashvili Y.I., Kamalov A.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of oncology treatment (cardiooncology): prevention, diagnosis, treatment – the consensus of experts. Journal Technologies of Living Systems. 2018; 15(6): 3–35. (in Russian)].

59. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. Клиническая практика. 2019; 10(1): 31–41. [Plokhova E.V., Doundoua D.P. Cardiooncology. Basic principles of prevention and treatment of cardiotoxicity in cancer patients. Journal of Clinical Practice. 2019; 10(1): 30–40. (in Russian)].

Поступила/Received 23.02.2020
Принята в печать/Accepted 11.03.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Потиевская Вера Исааковна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая кардиологическим отделением, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2459-7273.

Ахобеков Альберт Амалиевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиологии, Клинический госпиталь Лапино (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6395-5790.

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Королева Людмила Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

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

Потиевская Вера Исааковна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ахобеков Альберт Амалиевич: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Болотина Лариса Владимировна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Королева Людмила Алексеевна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vera I. Potievskaya, MD, DSc, Chief Researcher, Head of the Cardiology Department, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2459-7273.

Albert A. Akhobekov, MD, PhD, Head of the Department of Cardiology, Clinical Hospital Lapino (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6395-5790.

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, Moscow Scientific Research Institute P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Lyudmila A. Koroleva, MD, PhD, Oncologist, Department of Chemotherapy, P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia).

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vera I. Potievskaya: study conception, study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Albert A. Akhobekov: study conception, drafting of the manuscript.

Larisa V. Bolotina: study conception, drafting of the manuscript.

Lyudmila A. Koroleva: study conception, drafting of the manuscript.

Andrej D. Kaprin: study analysis, 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.

Для цитирования: Служев М.И., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Е.В., Проценко С.А., Латипова Д.Х., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Беляев А.М. Значение циркулирующей опухолевой ДНК в оценке эффективности лечения метастатического колоректального рака. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 149–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-149-161

For citation: Sluzhev M.I., Semiglazov V.V., Semiglazova T.Yu., Tkachenko E.V., Protsenko S.A., Latipova D.Kh., Kondratev S.V., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Belyaev A.M. The importance of circulating tumor DNA in the assessment of metastatic colorectal cancer treatment effectiveness. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 149–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-149-161

ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**М.И. Служев^{1,2}, В.В. Семиглазов^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{1,3}, Е.В. Ткаченко¹,
С.А. Проценко¹, Д.Х. Латипова¹, С.В. Кондратьев¹, Н.А. Бриш¹,
Ю.В. Алексеева¹, А.М. Беляев^{1,3}**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: sluzhemaxim@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8²

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41³

Аннотация

Проблемы диагностики, мониторинга эффективности лечения и прогноза при ряде диссеминированных злокачественных опухолей в настоящее время решаются путем определения циркулирующих опухолевых ДНК (цДНК). Особое значение оценка данного маркера приобрела при метастатическом колоректальном раке, системное лечение которого зависит от статуса гена *RAS*, имеющего прогностическую и предиктивную ценность. Однако возможности забора материала из первичного или метастатического очага для патоморфологического и молекулярного анализа при колоректальном раке зачастую ограничены. В такой ситуации определение цДНК с помощью жидкостной биопсии имеет преимущество по сравнению со стандартной биопсией ввиду малой инвазивности и высокой доступности метода. Анализ мутаций с помощью цДНК и изменения уровня данного маркера позволяет определить показания к адъювантному лечению раннего колоректального рака, является критерием эффективности системного лечения, а также фактором, определяющим риск прогрессирования заболевания. В настоящее время изучается потенциальная возможность использования цДНК для мониторинга эффективности химиотерапии в 1-й и 2-й линии лечения, а также прогнозирования развития вторичной резистентности к ингибиторам EGFR (цетуксимаб и панитумумаб) в 1-й линии лечения и оценки статуса *RAS* для возвращения к терапии ингибиторами EGFR в 3-й линии лечения метастатического колоректального рака. В ряде пилотных исследований получены данные, касающиеся эффективности повторной терапии ингибиторами EGFR. Выполнен анализ современных литературных данных, опубликованных в ведущих рецензируемых журналах в российских и международных базах научного цитирования Medline, Elibrary, PubMed. Из 138 проанализированных источников 56 были использованы для подготовки настоящего обзора.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, циркулирующие опухолевые ДНК, мутации *RAS*, ингибиторы EGFR.

THE IMPORTANCE OF CIRCULATING TUMOR DNA IN THE ASSESSMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER TREATMENT EFFECTIVENESS

**M.I. Sluzhev^{1,2}, V.V. Semiglazov^{1,2}, T.Yu. Semiglazova^{1,3}, E.V. Tkachenko¹,
S.A. Protsenko¹, D.Kh. Latipova¹, S.V. Kondratev¹, N.A. Brish¹,
Yu.V. Alekseeva¹, A.M. Belyaev^{1,3}**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: sluzhemaxim@mail.ru¹
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²
6-8, L'va Tolstogo Street, 1970222, St. Petersburg, Russia²
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia³
41, Kirochnaya Street, 191015, St. Petersburg, Russia³

Abstract

Challenges in cancer detection, prognosis and management are currently being solved by determining circulating tumor DNA (ctDNA). The assessment of this marker has acquired particular importance in metastatic colorectal cancer (mCRC), the systemic treatment of which depends on the RAS gene status, which has prognostic and predictive value. However, the possibilities of taking samples from the primary or metastatic lesion for pathomorphological and molecular analysis in CRC are often limited. The determination of ctDNA using liquid biopsy has an advantage over standard biopsy due to its low invasiveness and high availability of the method. Analysis of mutations using ctDNA as well as changes in the level of this marker is a criterion for the effectiveness of systemic treatment, as well as a factor that determines the risk of disease progression. Currently, the potential of using ctDNA to monitor effectiveness of first- and second-line chemotherapy, as well as to predict the development of secondary resistance to EGFR inhibitors (cetuximab and panitumumab) in the first-line treatment and assessment of RAS status for returning to therapy with EGFR inhibitors in the third-line treatment of mCRC is being studied. Several pilot studies have provided evidence of the efficacy of EGFR re-treatment. The modern literature data published in leading peer-reviewed journals in Russian and international scientific citation databases, such as Medline, Elibrary, and PubMed were analyzed. Of the 138 analyzed publications, 56 were used to write this review.

Key words: metastatic colorectal cancer, circulating tumor DNA, RAS mutations, EGFR inhibitors.

Актуальность

В настоящее время уделяется большое внимание изучению прогностических и предиктивных молекулярных маркеров при метастатическом колоректальном раке (мКРР). Существенный интерес представляет определение свободной или циркулирующей ДНК (цДНК) [1]. Для оценки цДНК используется жидкостная биопсия, представляющая собой метод детекции производных опухоли в периферической крови. Высвобождение цДНК происходит как из опухолевой, так и из здоровой или воспаленной ткани в процессе апоптоза или некроза клеток [2]. В плазме у пациентов с мКРР концентрация цДНК больше в 2,5 раза по сравнению со здоровыми людьми [3]. Также известно, что соотношение митохондриальной и ядерной ДНК значительно отличается у пациентов с мКРР по сравнению со здоровыми пациентами [4]. Период полужизни цДНК в крови достаточно короткий (от 1 до 2 ч), что дает возможность отслеживать активность опухоли в динамике [5, 6].

Преимущества использования цДНК

Преимущества использования цДНК заключаются в малой инвазивности процедуры, скорости анализа, отображении полного геномного профиля как первичной опухоли, так и метастазов. Использование данного метода целесообразно в тех ситуациях, когда стандартная биопсия невозможна или затруднена, например, при отказе пациента от инвазивной процедуры или наличии некачественного морфологического материала для выполнения генетического анализа, а также при расположении метастатического очага в труднодоступной для биопсии анатомической зоне. Кроме того, преимуществом использования цДНК по сравнению со стандартной биопсией является возможность быстрого получения окончательного результата [7]. Внедрение оценки цДНК потенциально позволит решить целый ряд задач, касающихся первичной диагностики, мониторинга эффективности терапии, оценки молекулярного профиля заболевания, в том числе выявления ключевых мутаций (рис. 1).



Рис. 1. Потенциальные возможности использования цДНК
Fig. 1. Potential Uses of ctDNA

Ограничения метода жидкостной биопсии

Необходимо отметить, что у метода жидкостной биопсии существуют и некоторые недостатки. По данным метаанализа, специфичность определения *KRAS* мутации в цДНК при КРР была высокой – 94,3 % [95 % ДИ: 93,0–95,4 %], тогда как чувствительность оказалась недостаточной и составила всего лишь 63,7 % [95 % ДИ: 60,7–66,6 %] [8]. Другая проблема состоит в том, что вероятность обнаружения мутации зависит от размера опухоли или общей опухолевой нагрузки и коррелирует с уровнем цДНК в периферической крови: средний уровень цДНК при сумме диаметров опухоли более или менее 46 мм равняется 17,2 % и 2,5 % соответственно ($p=0,0009$) [9]. Поэтому могут возникнуть сложности с определением цДНК при недостаточной опухолевой нагрузке. Кроме того, могут возникнуть проблемы интерпретации оценки уровня цДНК, обусловленные мутационной гетерогенностью КРР в различных отделах кишечника. Известно, что в левых отделах толстой кишки и прямой кишке по сравнению с правыми отделами

чаще встречается мутация *TP53* (68 % против 57 %; $p<0,0001$), вероятность возникновения мутации в гене *APC* равновероятна во всех отделах толстой кишки и составляет около 45 % ($p=0,63$). В правых отделах толстой кишки чаще встречаются мутации *BRAF V600* (13 % против 4 %; $p<0,0001$) и *PIK3CA* (20 % против 14 %; $p<0,0001$) [10]. Однако с точки зрения практического применения и лечения КРР интересны мутации *KRAS* и *NRAS*, частота выявления которых максимальна в правых отделах толстой кишки – 58 % (слепая кишка и восходящая часть толстой кишки) и минимальна в левых отделах – 40 % ($p<0,0001$) (селезеночный изгиб, нисходящая часть и сигмовидный отдел толстой кишки) [10].

Методы определения цДНК

В качестве подготовительного этапа важно учитывать некоторые особенности забора и обработки плазмы крови (рис. 2) [11]. Во-первых, следует заранее уточнить объем забираемой крови. Например, при оценке минимально-остаточной

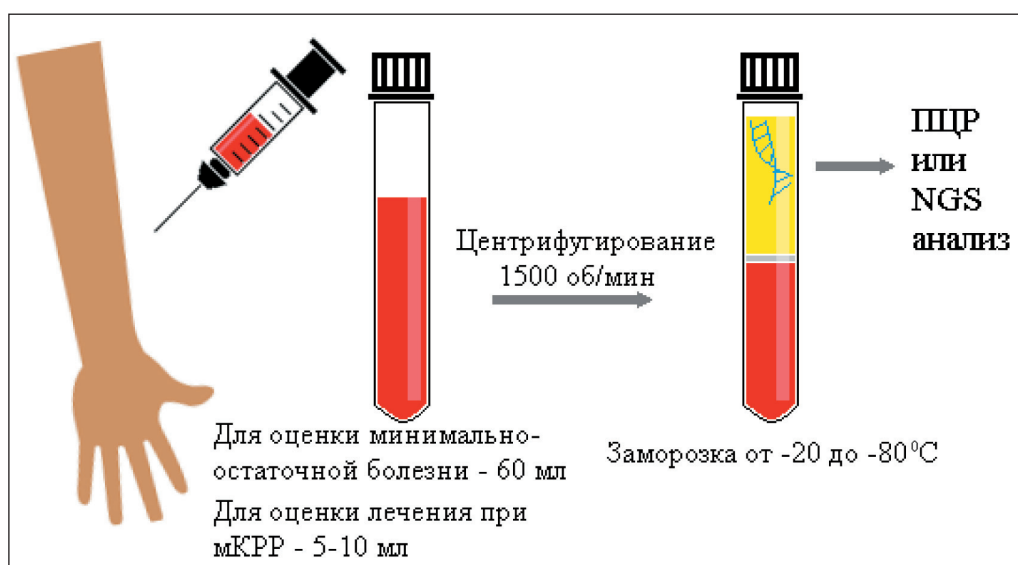


Рис. 2. Схема этапов забора крови, подготовки плазмы и последующего анализа цДНК
Fig. 2. Flow chart of blood sampling, plasma preparation and subsequent ctDNA analysis

болезни необходимо около 60 мл, а при оценке эффективности лечения при мКРР достаточно 5–10 мл. Во-вторых, обработка крови должна быть произведена в ближайшее после забора время. Центрифугирование проводят при 1500 оборотах в 1 мин с последующей заморозкой плазмы крови при температуре от -20 °C до -80 °C [11]. Нельзя замораживать цельную кровь из-за развития гемолиза, а также нельзя подвергать образцы повторному замораживанию [11]. Известно несколько методов детекции цДНК, у каждого из них есть свои преимущества и недостатки (табл. 1).

Методы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) (такие как цифровая капельная ПЦР или BEAMing) основаны на обнаружении конкретных известных мутаций с использованием праймеров, которые комплементарны к определенным мутантным последовательностям. Эти методы предлагают высокий уровень чувствительности (частота вариантов аллелей (VAF) для обнаружения $\leq 0,01$ %). Недостатком этих методов является обнаружение одной или небольшого числа известных мутаций [12–16]. Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет анализировать большое количество

Таблица 1/Table 1

Преимущества и недостатки методов определения цДНК
Advantages and disadvantages of ctDNA determining methods

Метод/Method	Преимущества/ Advantages	Недостатки/ Disadvantages
Секвенирование нового поколения (NGS) [18]/ Next generation sequencing (NGS) [18]	Анализ большого количества нуклеотидов в короткие сроки. Высокая производительность/ Analysis of a large number of nucleotides in a short time. High productivity	Трудоемкий и дорогостоящий метод/ Time consuming and expensive method
Система амплификации рефракторного мутагенеза (ARMS) [19]/ Amplification Refractory Mutagenesis System (ARMS) [19]	Простота в использовании и низкая стоимость/ Easy to use and low cost	Обнаружение только уже известных мутаций. Низкая чувствительность/ Detection of only known mutations. Low sensitivity
Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на основе пептидной нуклеиновой кислоты (PNA-PCR) [12]/ Polymerase chain reaction (PCR) based on PNA inhibiting the extension of the wild-type sequence (PNA-PCR) [12]	Высокоспецифичный и простой метод/ A highly specific and simple method	Обнаружение только уже известных мутаций. Низкая чувствительность/ Detection of only known mutations. Low sensitivity
Капельная цифровая ПЦР (ddPCR) [13]/ Droplet digital PCR (ddPCR) [13]	Высокая чувствительность/ High sensitivity	Обнаружение только уже известных мутаций/ Detection of only known mutations
Цифровой метод ПЦР, который сочетает в себе эмульсионную ПЦР и проточную цитометрию (BEAMing) [14]/ Digital PCR method that combines emulsion PCR and flow cytometry (BEAMing) [14]	Высокая чувствительность. Количественный анализ/ High sensitivity. Quantitative analysis	Обнаружение только уже известных мутаций/ Detection of only known mutations
Рамановская спектроскопия с усилением поверхности (SERS) [15]/ surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) [15]	Мультиплексный анализ/ Multiplex analysis	Обнаружение только уже известных мутаций/ Detection of only known mutations

Окончание таблицы 1/End of table 1

ПЦР и жидкий чип на основе пептидной нуклеиновой кислоты (PAPL) [16]/ Peptide nucleic acid clamping asymmetric polymerase chain reaction and liquid-chip (PAPL) [16]	Мультиплексный анализ. Высокая специфичность и высокая чувствительность/ Multiplex analysis. High specificity and high sensitivity	Обнаружение только уже известных мутаций. Только качественный анализ/ Detection of only known mutations. Qualitative analysis only
Стратегия связывания наночастиц Fe-Au [20]/ Fe-Au nanoparticle-coupling strategy [20]	Независимый от ПЦР анализ/ PCR independent analysis	Обнаружение только уже известных мутаций. Низкая чувствительность/ Detection of only known mutations. Low sensitivity
Электрохимический биосенсор ДНК [21]/ Electrochemical DNA biosensor [21]	Высокая чувствительность. Независимый от ПЦР анализ. Обнаружение метилированной ДНК без предварительной обработки образцов/ High sensitivity. PCR independent analysis. Detection of methylated DNA without sample pretreatment	Обнаружение только уже известных мутаций/ Detection of only known mutations
Интегрированная комплексная цифровая капельная ПЦР (IC3D ddPCR) [22]/ Integrated comprehensive droplet PCR (IC3D ddPCR) [22]	Высокая чувствительность/ High sensitivity	Обнаружение только уже известных мутаций/ Detection of only known mutations

нуклеотидов в короткие сроки, обладает высокой производительностью и не ограничено известными мутациями, однако является трудоемким и дорогостоящим методом. В соответствии с рекомендациями членов ESMO при КРР метод секвенирования нового поколения может быть альтернативой тестам на основе ПЦР при отсутствии дополнительных затрат [17].

Роль и место оценки цДНК после хирургического лечения колоректального рака

Использование метода детекции цДНК в периферической крови возможно на всех этапах лечения. Анализ цДНК позволяет оценить прогноз заболевания после хирургического лечения. В клинической практике для прогнозирования рецидива КРР после хирургического лечения используется раково-эмбриональный антиген (РЭА). Чувствительность оценки уровня цДНК для выявления рецидива статистически значимо превос-

ходит чувствительность оценки РЭА (66 % против 31,9 %, $p < 0,001$) [23]. По данным исследования J. Tie et al., в которое включено 485 пациентов с КРР II–III стадий, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) оказались ниже у пациентов с наличием цДНК в плазме после операции по сравнению с цДНК-отрицательными пациентами (ВБП 38,6 % против 85,5 %; $p < 0,001$; ОВ 64,6 % против 89,4 %; $p < 0,001$) [24]. По данным метаанализа R. Wang et al., риск прогрессирования был в 9 раз выше у пациентов с наличием цДНК после операции по сравнению с цДНК-отрицательными пациентами [ОР=9,14; 95 % ДИ 4,02–20,75, $p < 0,05$] [25].

Кроме того, тест может быть использован для поиска дополнительных молекулярных маркеров с целью определения показаний или выработки тактики адъювантной системной терапии при КРР II стадии. По данным J. Tie et al., в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию (АХТ) по поводу цДНК-позитивного КРР,

частота рецидивов составила 78,6 % (у 11 из 14), в то время как в группе с цДНК-негативным КРР она не превысила 9,8 % (у 16 из 164). Всего АХТ получили 6 пациентов, у которых определялась цДНК после операции, из них у трех обнаружилось повышение цДНК после окончания АХТ. При сравнении этих пациентов с пациентами без цДНК в периоде после АХТ риск рецидива был выше в группе с наличием цДНК [ОР=11; 95 % ДИ 1,8–68; $p=0,001$] [26]. Необходимо отметить, что ввиду малого количества пациентов в исследовании не представлен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения цДНК-позитивных после операции пациентов, которым проводилась или не проводилась АХТ. Соответственно, данных о целесообразности проведения АХТ при наличии цДНК после операции пока недостаточно.

Недавнее исследование F. Loupakakis et al. показало прогностическую значимость наличия минимальной остаточной болезни (МОБ). Данный термин используется для описания очень небольшого количества опухолевых клеток, которые остаются в организме во время или после лечения. Определение МОБ производилось с помощью анализа циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови [27]. После операции МОБ наблюдалось у 52 % пациентов, из которых у 86,5 % (45/52) впоследствии зарегистрирован рецидив [ОР=4,6; 95 % ДИ 2,6–8,1; $p<0,001$]. Кроме того, наличие МОБ коррелировало с более низкой выживаемостью. На момент анализа в группе без МОБ 98 % пациентов были живы по сравнению с 57,7 % в группе с наличием МОБ. При многофакторном анализе наиболее

значимым прогностическим фактором, связанным с ВБП, оказался статус цДНК [ОР=4,59, 95 % ДИ 2,51–8,4; $p<0,001$]. Однако в данном исследовании, как и в работе J. Tie et al., не представлен анализ отдаленных результатов лечения МОБ-позитивных пациентов в зависимости от проведения АХТ и, соответственно, не оценена предиктивная значимость МОБ.

Использование цДНК при лечении метастатического колоректального рака

Особое значение оценка цДНК приобретает при метастатическом КРР. По данным С. Bettgowda et al., вероятность обнаружения цДНК при диссеминированном процессе наиболее высока [28]. По данным метаанализа 21 исследования, определение цДНК обладает высокой специфичностью (96 %), но чувствительность остается достаточно низкой (67 %) [29]. Последние исследования (табл. 2) также сообщают о недостаточной чувствительности (70–96 %) и специфичности (83–98 %) определения цДНК [14, 30–33]. Несмотря на недостаточную чувствительность и специфичность, использование метода возможно в тех случаях, когда нельзя выполнить стандартную биопсию для оценки текущего статуса заболевания [34].

Необходимо учитывать, что вероятность выявления мутаций при мКРР неоднородна и коррелирует с объемом выделяемых цДНК, который максимален при метастазах в печени и большой опухолевой нагрузке и низкий при метастазах в лимфатических узлах, легких и брюшине [9]. В частности, по данным I. Van't Erve et al., у пациентов с КРР с метастатическим поражением брю-

Таблица 2/Table 2

Данные соответствия мутационного статуса RAS в опухолевой ткани и в цДНК плазмы крови пациентов с мКРР. Чувствительность и специфичность определения мутации RAS в цДНК плазмы крови у пациентов с мКРР

Data of the RAS mutational status accordance in tumor tissue and in ctDNA of blood plasma in patients with mCRC. Sensitivity and specificity of the RAS mutation determining in ctDNA of blood plasma in patients with mCRC

Автор/Author	Количество пациентов/ Number of patients	Соответствие мутационного статуса в опухолевой ткани и в плазме/ Accordance of mutational status in tumor tissue and in plasma	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity
Grasselli [14]	146	90 %	89 %	90 %
Vidal [30]	115	93 %	96 %	90 %
Bachet [31]	412	85 %	76 %	98 %
Schmiegel [32]	90	92 %	92 %	93 %
Normanno [33]	92	78 %	70 %	83 %

шины уровень цДНК в перитонеальных смывах оказался выше уровня цДНК в плазме (16,4 % против 0,28 %, $p=0,0019$) [35]. Авторы полагают, что в случае изолированного поражения брюшины для объективной оценки статуса цДНК следует использовать материал перитонеальных смывов, а не плазму пациента.

Отмечено, что уровень цДНК увеличивается в процессе системного лекарственного лечения. J. Tie et al. зарегистрировали значимое повышение цДНК на 3-й день после химиотерапии у 4 пациентов с последующим быстрым снижением цДНК, причем у троих из них опухоль впоследствии уменьшилась на 20 % и более [36]. Вероятнее всего, первоначальное повышение концентрации цДНК связано с разрушением опухоли на фоне химиотерапии и выходом клеточных структур в общий кровоток.

Важным является поиск порогового числового значения цДНК для прогностической оценки эффекта системного противоопухолевого лекарственного лечения мКРР. J. Tie et al. показали, что 10-кратное снижение цДНК перед вторым циклом является достоверным критерием эффективности стандартной химиотерапии (ХТ) при лечении мКРР [36]. Схожие данные сообщают Н.С. Hsu et al., отмечая, что медиана БРВ оказалась на 78 % выше у пациентов, чей уровень цДНК на фоне системного лечения уменьшился более чем на 80 % по сравнению с теми пациентами, у которых количество цДНК сохранилось на уровне 20 % и более относительно первоначальных значений [37]. В другом проспективном исследовании у 82 пациентов снижение концентрации цДНК на ≥ 80 % после ХТ 1-й или 2-й линии лечения коррелировало с улучшением частоты объективного ответа (47,1 % против 0 %; $p=0,03$) и более длительной медианой ВБП [8,5 против 2,4 мес; $OR=0,19$, 95 % ДИ 0,09–0,40; $p<0,0001$] и ОВ [27,1 против 11,2 мес; $OR=0,25$, 95 % ДИ 0,11–0,57; $p<0,001$] [38].

Н. Osumi et al. определили прогностическую значимость уровня цДНК у пациентов на фоне химиотерапии 2-й линии лечения по поводу мКРР. Пациенты получали лечение по схеме FOLFIRI + бевацизумаб ($n=15$), FOLFIRI + рамуцирумаб ($n=10$) или FOLFOX + бевацизумаб ($n=4$). На 2-й и 8-й нед у пациентов выполнялась оценка уровня цДНК в крови. Установлено, что ВБП и ОВ были выше у пациентов с уровнем цДНК (на 8-й нед) 50 % и менее от первоначального уровня по сравнению с теми пациентами, чей уровень цДНК превышал 50 % (медиана ВБП 5,8 против 2,1 мес, $p=0,0006$; медиана ОВ не достигнута против 9,6 мес, $p=0,006$) [39].

Учитывая наличие прогностической значимости цДНК в 1-й и 2-й линиях лечения метастатического КРР, изучается возможность использования цДНК и при более поздних линиях. В 2021 г.

представлены результаты пилотного исследования прогностической значимости цДНК при терапии регорафенибом у пациентов с мКРР в четвертой и пятой линиях. Установлено, что у пациентов с уровнем опухолевой фракции цДНК до начала лечения, равным или более 5 % относительно общего уровня свободной ДНК в плазме, медиана общей выживаемости ниже по сравнению с пациентами с уровнем опухолевой фракции цДНК менее 5 % (37,4 против 52,6 мес; $p=0,022$) [40].

Другим важным направлением является изучение прогностической значимости числа циркулирующих опухолевых клеток. E. Aganda et al. на основании результатов многофакторного анализа показали, что у пациентов с мКРР в 1-й линии лечения при наличии более 20 циркулирующих опухолевых клеток на 7,5 мл крови риск прогрессирования был в 1,77 раза выше по сравнению с теми, у кого выявлено менее 20 опухолевых клеток на 7,5 мл крови ($p=0,03$) [41].

Оценивать прогностическую роль цДНК можно не только по количественным, но и по ее качественным изменениям, например по метилированию ДНК [42]. С.В. Thomsen et al. представили результаты исследования, в котором 107 пациентов с мКРР получали химиотерапию по схеме FOLFOX + бевацизумаб в 1-й линии лечения. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от изменений в уровне метилированной ДНК (мет-цДНК) до и после 1-го цикла. В первую группу вошли пациенты с нулевым или сниженным значением мет-цДНК, а во вторую – все остальные пациенты (уровень мет-цДНК был стабилен, увеличивался или слегка уменьшался). Медиана времени без прогрессирования и ОВ оказалась значимо выше в первой группе (9,5 против 7,4 мес, $p=0,002$ и 25,4 против 13,5 мес соответственно, $p=0,0001$) [43].

Таким образом, на основании данных об уровне цДНК, а также о динамике изменения маркера в процессе лечения можно судить об эффективности терапии мКРР и прогнозе заболевания.

Роль цДНК в оценке вторичной резистентности к ингибиторам EGFR

Анализ цДНК может быть использован с целью поиска причин появления вторичной резистентности опухоли на фоне лечения анти-EGFR антителами. С помощью динамической оценки цДНК N. Jia et al. построили математическую модель, предсказывающую вероятность будущего прогрессирования после 1-го цикла 1-й линии лечения мКРР ингибиторами EGFR с точностью 95 % [44]. С. Misale et al. сообщили о возможности определения резистентности к таргетной терапии за 10 мес до рентгенологического прогрессирования с помощью поиска в крови опухолевых клеток с мутацией *KRAS* [45]. С другой стороны, по данным M.P. Morelli et al., динамическая оценка цДНК по-

Таблица 3/Table 3

Сравнение результатов повторного использования комбинации ингибиторов EGFR

Comparison of the results of EGFR inhibitors combinations rechallenge

Автор/ Author	Количество пациентов/ Number of patients	Тип исследования/ Type of trial	Оценка цДНК/ ctDNA assessment	Схема/ Regimen	Объектив- ный ответ/ Objective Response	Контроль заболева- ния/ Disease control	Медиана ВБП/ Median PFS	Медиана ОВ/ Median OS
Karani [48]	17 (после прогрессиро- вания)/ 17 (after pro- gression)	Ретроспек- тивное/ Retrospec- tive	Нет/ No	«FOLFIRI» (40), Цетуксимаб (59), Панитумумаб (9)/ «FOLFIRI» (40), Cetuximab (59), Panitumumab (9)	42,6 %	Нет/ No	3,3 мес./ months	7,5 мес./ months
	51 (после дру- гих причин)/ 51 (for other reasons)						8,4 мес./ months	33,4 мес./ months
Cremolini [49]	28	Проспек- тивное/ Prospective	Да/ Yes	Цетуксимаб + Иринотекан/ Cetuximab + Irinotecan	21 %	54 %	4 мес./ months (RASwt), 1,9 мес./ months (RASmut)	Нет/ No
Ciardiello [50]	74	Проспек- тивное, рандомизи- рованное/ Prospective randomized	Нет/ No	«FOLFOX» + Цетуксимаб/ «FOLFOX» + Cetuximab	21,6 %	64,8 %	6,4 мес./ months	23,7 мес./ months
	79			«FOLFOX»	12,7 %	59 %	4,5 мес./ months	19,8 мес./ months
Tsuji [51]	36	Проспек- тивное/ Prospective	Нет/ No	Цетуксимаб + Иринотекан/ Cetuximab + Irinotecan	2,9 %	55,9 %	2,4 мес./ months	8,1 мес./ months
Osawa [52]	33	Проспек- тивное/ Prospective	Нет/ No	Цетуксимаб + «CPT11»/ Cetuximab + «CPT11»	15,6 %	56,2 %	2,9 мес./ months	8,7 мес./ months
Sunakawa [53]	10 (RASwt)	Проспек- тивное/ Prospective	Да/ Yes	Иринотекан + анти-EGFR/ Irinotecan + anti- EGFR	0 %	80 %	4,7 мес./ months	16,0 мес./ months
	6 (RASmut)				0 %	33 %	2,3 мес./ months	3,8 мес./ months
Rossini [54]	56 (после прогрессиро- вания)	Ретроспек- тивное/ Retrospective	Нет/ No	Панитумумаб или Иринотекан + Цетуксимаб/ Panitumumab или Irinotecan + Cetuximab	20 %	45 %	3,5 мес./ months	9,8 мес./ months
	30 (после дру- гих причин)				20 %	47 %	5 мес./ months	10,2 мес./ months

Примечание: объективный ответ – частота полного регресса и частичного регресса; контроль заболевания – частота полного регресса, частичного регресса и стабилизации; wt – дикий тип; mut – наличие мутации.

Note: objective response – complete response and partial response rate; disease control – complete response, partial response and stabilization rate; wt – wild type; mut – mutant.

казала, что процент KRAS-мутированных аллелей увеличивается в процессе лечения ингибиторами EGFR и быстро снижается после их отмены [46]. С.М. Parseghian et al. отметили, что период «полужизни» мутированных *RAS* составляет приблизительно 4 мес [47]. В связи с этим появилась идея о возможности возвращения к терапии ингибиторами EGFR у пациентов с мКРР, у которых ранее (до прогрессирования и смены схемы терапии) уже была подтверждена эффективность такого варианта лечения.

Роль цДНК при повторной терапии ингибиторами EGFR

В нескольких исследованиях получены данные об эффективности повторного использования комбинации ингибиторов EGFR (цетуксимаба или панитумумаба) с химиотерапией [48–54] (табл. 3). В исследовании JACCRO CC-08 36 пациентов получили повторную терапию комбинацией цетуксимаба с иринотеканом. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,4 мес, частота объективного ответа – 3 %, при этом контроль заболевания (частичный регресс и стабилизация заболевания) наблюдался у 56 % пациентов [51]. В исследовании E-rachallenge trial также показано наличие эффекта от повторного использования цетуксимаба в комбинации с СРТ-11 у 33 пациентов с мКРР, у которых ранее наблюдался ответ до прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования была почти одинакова и составила 2,9 мес. Частота объективного ответа оказалась чуть выше – 16 %, уровень контроля заболевания оказался схожим – 56 % [52].

В исследовании CAPRI-GOIM 153 пациента с диким типом KRAS, ранее подвергавшихся по поводу мКРР терапии по схеме FOLFIRI + цетуксимаб, были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Первая группа получала комбинацию FOLFOX + цетуксимаб, а вторая – FOLFOX. Медиана безрецидивной выживаемости в первой группе оказалась достоверно лучше – 6,9 и 5,3 мес соответственно ($p=0,025$). При этом зарегистрирована лишь тенденция к улучшению показателя общей выживаемости в первой группе – 23,7 и 19,8 мес соответственно ($p=0,056$) [50]. С. Cremolini et al., используя оценку цДНК, изучили эффективность повторного назначения цетуксимаба (в комбинации с иринотеканом) в качестве 3-й линии лечения мКРР с диким типом *RAS* и *BRAF*. Зарегистрировано увеличение времени без прогрессирования с 1,9 мес в группе с мутацией *RAS* до 4 мес при диком типе *RAS* ($p=0,03$) [49]. В недавнем проспективном исследовании с помощью оценки цДНК удалось показать значимые различия в медиане ВБП – 2,3 и 4,7 мес ($p=0,013$) и медиане ОБ – 3,8 и 16,0 мес ($p=0,0028$) между группами пациентов без мутации

по сравнению с пациентами, у которых появилась мутация *RAS*, соответственно [53].

Стоит отметить, что не все исследования сопоставимы для сравнения, так как некоторые оказались ретроспективными [48, 54] и в большинстве из них не выполнялся анализ цДНК [48, 50–52, 54]. В настоящий момент проводятся два проспективных рандомизированных исследования FIRE4 и COLOMATE, направленные на определение роли динамической оценки цДНК при повторной терапии ингибиторами EGFR [55, 56].

Заключение

Последние исследования показали значимый вклад анализа цДНК в поиске механизмов и факторов развития вторичной резистентности, оценке прогноза и выборе оптимального подхода к лечению пациентов с мКРР. Несмотря на некоторые ограничения метода, обусловленные его недостаточной чувствительностью, а также зависимостью точности молекулярного анализа от уровня опухолевой нагрузки, оценка цДНК имеет преимущества перед стандартной биопсией и может являться методом выбора при определенных ситуациях, в первую очередь касающихся получения материала из технически недоступных опухолевых очагов и динамической оценки статуса *RAS* у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, препятствующей проведению инвазивных процедур.

Перспективным направлением является возможность мониторинга уровня цДНК в процессе лечения при метастатическом КРР с целью оценки эффективности химиотерапии в 1-й и 2-й линиях лечения. Другая важная точка приложения цДНК связана с прогнозированием развития вторичной резистентности к ингибиторам EGFR (цетуксимаб и панитумумаб) в 1-й линии лечения, что позволяет своевременно переключиться на следующую линию лечения. Пилотные исследования подтвердили, что в случае развития резистентности последующий мониторинг статуса *RAS* при помощи цДНК определяет возможность возвращения к терапии ингибиторами EGFR в 3-й линии лечения при регистрации дикого типа *RAS*. Оценка цДНК приобретает важное значение и при ранних формах КРР. Маркер уже показал свою потенциальную эффективность при прогнозировании рецидива после радикальной операции, а также при определении показаний к адъювантной химиотерапии у пациентов со II стадией заболевания или химиотерапии после циторедуктивных операций. Таким образом, геномное профилирование при лечении мКРР позволяет не только оценить прогноз заболевания, но и предсказать чувствительность к системному лечению, в том числе в случае приобретенной устойчивости (с целью последующего возвращения к терапии ингибиторами EGFR).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Тюляндин С.А. Роль циркулирующей в крови опухолевой ДНК при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология. 2016; 6(3): 43–52. [Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Tyulyandin S.A. The blood circulating tumor DNA role in colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya*. 2016; 6(3): 43–52. (in Russian)].
2. Jahr S., Hentze H., Englisch S., Hardt D., Fackelmayer F.O., Hesch R.D., Knippers R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res*. 2001 Feb 15; 61(4): 1659–65.
3. Bedin C., Enzo M.V., Del Bianco P., Pucciarelli S., Nitti D., Agostini M. Diagnostic and prognostic role of cell-free DNA testing for colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2017 Apr; 140(8): 1888–98. doi: 10.1002/ijc.30565.
4. Meddeb R., Dache Z.A.A., Thezenas S., Otandault A., Tanos R., Pastor B., Sanchez C., Azzi J., Tusch G., Azan S., Mollevi C., Adenis A., El Messaoudi S., Blache P., Thierry A.R. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. *Sci Rep*. 2019 Mar 26; 9(1): 5220. doi: 10.1038/s41598-019-41593-4.
5. Meng S., Tripathy D., Frenkel E.P., Shete S., Naftalis E.Z., Huth J.F., Beitsch P.D., Leitch M., Hoover S., Euhus D., Haley B., Morrison L., Fleming T.P., Herlyn D., Terstappen L.W., Fehm T., Tucker T.F., Lane N., Wang J., Uhr J.W. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec; 10(24): 8152–62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1110.
6. Lopresti A., Malergue F., Bertucci F., Liberatoscioli M.L., Garnier S., DaCosta Q., Finetti P., Gilabert M., Raoul J.L., Birnbaum D., Acquaviva C., Mamessier E. Sensitive and easy screening for circulating tumor cells by flow cytometry. *JCI Insight*. 2019; 5(14): e128180. doi: 10.1172/jci.insight.128180.
7. Thierry A.R., El Messaoudi S., Mollevi C., Raoul J.L., Guimbaud R., Pezet D., Artru P., Assenat E., Borg C., Mathonnet M., De La Fouchardière C., Bouché O., Gavaille C., Fiess C., Auzemery B., Meddeb R., Lopez-Crapez E., Sanchez C., Pastor B., Ychou M. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol*. 2017; 28(9): 2149–59. doi: 10.1093/annonc/mdx330.
8. Xie W., Xie L., Song X. The diagnostic accuracy of circulating free DNA for the detection of KRAS mutation status in colorectal cancer: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2019 Mar; 8(3): 1218–1231. doi: 10.1002/cam4.1989.
9. Osumi H., Shinozaki E., Takeda Y., Wakatsuki T., Ichimura T., Saiura Y., Yamaguchi K., Takahashi S., Noda T., Zembutsu H. Clinical relevance of circulating tumor DNA assessed through deep sequencing in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Med*. 2019; 8(1): 408–17. doi: 10.1002/cam4.1913.
10. Loree J.M., Pereira A.A.L., Lam M., Willauer A.N., Raghav K., Dasari A., Morris V.K., Advani S., Menter D.G., Eng C., Shaw K., Broaddus R., Roubort M.J., Liu Y., Morris J.S., Luthra R., Meric-Bernstam F., Overman M.J., Maru D., Kopetz S. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 1; 24(5): 1062–1072. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2484.
11. Meddeb R., Pisareva E., Thierry A.R. Guidelines for the Preanalytical Conditions for Analyzing Circulating Cell-Free DNA. *Clin Chem*. 2019 May; 65(5): 623–633. doi: 10.1373/clinchem.2018.298323.
12. Guha M., Castellanos-Rizaldos E., Makrigiorgos G.M. DISSECT Method Using PNA-LNA Clamp Improves Detection of EGFR T790m Mutation. *PLoS One*. 2013 Jun 21; 8(6): e67782. doi: 10.1371/journal.pone.0067782.
13. Denis J.A., Patroni A., Guillerme E., Pépin D., Benali-Furet N., Wechsler J., Manceau G., Bernard M., Coulet F., Larsen A.K., Karoui M., Lacorte J.M. Droplet digital PCR of circulating tumor cells from colorectal cancer patients can predict KRAS mutations before surgery. *Mol Oncol*. 2016 Oct; 10(8): 1221–31. doi: 10.1016/j.molonc.2016.05.009.
14. Grasselli J., Elez E., Caratù G., Matto J., Santos C., Macarulla T., Vidal J., Garcia M., Viñé J.M., Paéz D., Falcó E., Lopez Lopez C., Aranda E., Jones F., Sikri V., Nuciforo P., Fasani R., Tabernero J., Montagut C., Azuara D., Dienstmann R., Salazar R., Vivancos A. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1294–301. doi: 10.1093/annonc/mdx112.
15. Li X., Yang T., Li C.S., Song Y., Lou H., Guan D., Jin L. Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) for the Multiplex Detection of Braf, Kras, and Pk3ca Mutations in Plasma of Colorectal Cancer Patients. *Theranostics*. 2018 Feb 12; 8(6): 1678–1689. doi: 10.7150/tno.22502.
16. Chen X., Zhang D.S., Wang L., Guo Q., Xu H., Lou J., Gu H. Multiplexed Detection of Mutant Circulating Tumor DNA Using Peptide Nucleic Acid Clamping Asymmetric Polymerase Chain Reaction and Liquidchip. *J Biomed Nanotechnol*. 2019 Jul 1; 15(7): 1578–1588. doi: 10.1166/jbn.2019.2794.
17. Mosele F., Remon J., Mateo J., Westphalen C.B., Barlesi F., Lolkema M.P., Normanno N., Scarpa A., Robson M., Meric-Bernstam F., Wagle N., Stenzinger A., Bonastre J., Bayle A., Michiels S., Bièche I., Rouleau E., Jezdic S., Douillard J.Y., Reis-Filho J.S., Dienstmann R., André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
18. Vollbrecht C., Lehmann A., Lenze D., Hummel M. Validation and comparison of two NGS assays for the detection of EGFR T790M resistance mutation in liquid biopsies of NSCLC patients. *Oncotarget*. 2018 Apr 6; 9(26): 18529–18539. doi: 10.18632/oncotarget.24908.
19. Li Y., Xu H., Su S., Ye J., Chen J., Jin X., Lin Q., Zhang D., Ye C., Chen C. Clinical validation of a highly sensitive assay to detect EGFR mutations in plasma cell-free DNA from patients with advanced lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017 Aug 22; 12(8): e0183331. doi: 10.1371/journal.pone.0183331.
20. Hu P., Zhang S., Wu T., Ni D., Fan W., Zhu Y., Qian R., Shi J. Fe-Au Nanoparticle-Coupling for Ultrasensitive Detections of Circulating Tumor DNA. *Adv Mater*. 2018; 30(31): e1801690. doi: 10.1002/adma.201801690.
21. Povedano E., Vargas E., Montiel V.R., Torrente-Rodríguez R.M., Pedrero M., Barderas R., Segundo-Acosta P.S., Peláez-García A., Mendiola M., Hardisson D., Campuzano S., Pingarrón J.M. Electrochemical affinity biosensors for fast detection of gene-specific methylations with no need for bisulfite and amplification treatments. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6418. doi: 10.1038/s41598-018-24902-1.
22. Ou C.Y., Vu T., Grumwald J.T., Toledano M., Zimak J., Toosky M., Shen B., Zell J.A., Gratton E., Abram T.J., Zhao W. An ultrasensitive test for profiling circulating tumor DNA using integrated comprehensive droplet digital detection. *Lab Chip*. 2019; 19(6): 993–1005. doi: 10.1039/c8lc01399c.
23. Symonds E.L., Pedersen S.K., Murray D., Byrne S.E., Roy A., Karapetis C., Hollington P., Rabbitt P., Jones F.S., LaPointe L., Segelov E., Young G.P. Circulating epigenetic biomarkers for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer*. 2020 Apr 1; 126(7): 1460–1469. doi: 10.1002/cncr.32695.
24. Tie J., Cohen J.D., Lo S.N., Wang Y., Li L., Christie M., Lee M., Wong R., Kosmider S., Skinner L., Wong H.L., Lee B., Burge M.E., Yip D., Karapetis C.S., Price T.J., Tebbutt N.C., Haydon A.M., Ptak J., Schaefer M.J., Silliman N., Dobblyn L., Popoli M., Tomasetti C., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Gibbs P. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer*. 2021; 148(4): 1014–26. doi: 10.1002/ijc.33312.
25. Wang R., Zhao A., Cao N., Li Z., Zhang G., Liu F. The value of circulation tumor DNA in predicting postoperative recurrence of colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020; 35(8): 1463–75. doi: 10.1007/s00384-020-03667-y.
26. Tie J., Wang Y., Tomasetti C., Li L., Springer S., Kinde I., Silliman N., Tacey M., Wong H.L., Christie M., Kosmider S., Skinner L., Wong R., Steel M., Tran B., Desai J., Jones I., Haydon A., Hayes T., Price T.J., Strausberg R.L., Diaz L.A.Jr., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Gibbs P. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6; 8(346): 346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
27. Loupakakis F., Derouazi M., Murgioni S., Rizzato M.D., Sharma S., Renner D., Shchegrova S., Sethi H., Zimmermann B., Aleshin A., Schirripa M., Munari G., Tos A.P.D., Lonardi S., Fassan M. 405MO Personalized circulating tumour DNA assay for the detection of minimal residual disease in CRC patients after resection of metastases. *Ann Oncol*. 2020; 31: S413. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.516.
28. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y., Agrawal N., Bartlett B.R., Wang H., Luber B., Alani R.M., Antonarakis E.S., Azad N.S., Bardelli A., Brem H., Cameron J.L., Lee C.C., Fecher L.A., Gallia G.L., Gibbs P., Le D., Giuntoli R.L., Goggins M., Hogarty M.D., Holdhoff M., Hong S.M., Jiao Y., Juhl H.H., Kim J.J., Siravegna G., Laheru D.A., Lauricella C., Lim M., Lipson E.J., Marie S.K., Netto G.J., Oliner K.S., Olivi A., Olsson L., Riggins G.J., Sartore-Bianchi A., Schmidt K., Shih M., Oba-Shinjo S.M., Siena S., Theodorescu D., Tie J., Harkins T.T., Veronese S., Wang T.L., Weingart J.D., Wolfgang C.L., Wood L.D., Xing D., Hruban R.H., Wu J., Allen P.J., Schmidt C.M., Choti M.A., Velculescu V.E., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N., Diaz L.A.Jr. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 19; 6(224): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
29. Hao Y.X., Fu Q., Guo Y.Y., Ye M., Zhao H.X., Wang Q., Peng X.M., Li Q.W., Wang R.L., Xiao W.H. Effectiveness of circulating tumor DNA for detection of KRAS gene mutations in colorectal cancer patients: a meta-

analysis. *Onco Targets Ther.* 2017 Feb 16; 10: 945–953. doi: 10.2147/OTT.S123954.

30. Vidal J., Muinelo L., Dalmases A., Jones F., Edelstein D., Iglesias M., Orrillo M., Abalo A., Rodríguez C., Brozos E., Vidal Y., Candamio S., Vázquez F., Ruiz J., Guix M., Visa L., Sikri V., Albanell J., Bellosillo B., López R., Montagut C. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2017 Jun 1; 28(6): 1325–1332. doi: 10.1093/annonc/mdx125.

31. Bachet J.B., Bouché O., Taieb J., Dubreuil O., Garcia M.L., Meurisse A., Normand C., Gornet J.M., Artru P., Louafi S., Bonnetain F., Thiriot-Bidault A., Baumgaertner I., Coriat R., Tougeron D., Lecomte T., Mary F., Aparicio T., Marthey L., Taly V., Blons H., Vernerey D., Laurent-Puig P. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGE0 RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2018 May 1; 29(5): 1211–1219. doi: 10.1093/annonc/mdy061.

32. Schmiegell W., Scott R.J., Dooley S., Lewis W., Meldrum C.J., Pockney P., Draganic B., Smith S., Hewitt C., Philimore H., Lucas A., Shi E., Namdarian K., Chan T., Acosta D., Ping-Chang S., Tannapfel A., Reinacher-Schick A., Uhl W., Teschendorf C., Wolters H., Stern J., Viebahn R., Friess H., Janssen K.P., Nitsche U., Slotta-Huspenina J., Pohl M., Vangala D., Baraniskin A., Dockhorn-Dworniczak B., Hegewisch-Becker S., Ronga P., Edelstein D.L., Jones F.S., Hahn S., Fox S.B. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol.* 2017 Feb; 11(2): 208–219. doi: 10.1002/1878-0261.12023.

33. Normanno N., Esposito Abate R., Lambiase M., Forgione L., Cardone C., Iannaccone A., Sacco A., Rachiglio A.M., Martinelli E., Rizzi D., Pisconti S., Biglietto M., Bordonaro R., Troiani T., Latiano T.P., Giuliani F., Leo S., Rinaldi A., Maiello E., Ciardiello F.; CAPRI-GOIM Investigators. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1; 29(1): 112–118. doi: 10.1093/annonc/mdx417.

34. Baraniskin A., Van Laethem J.L., Wyrwicz L., Guller U., Wasan H.S., Matysiak-Budnik T., Gruenberger T., Ducreux M., Carneiro F., Van Cutsem E., Seufferlein T., Schmiegell W. Clinical relevance of molecular diagnostics in gastrointestinal (GI) cancer: European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion and recommendations from the 17th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona. *Eur J Cancer.* 2017 Nov; 86: 305–317. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.021.

35. Van't Erve L., Rovers K.P., Constantinides A., Bolhuis K., Wasenaar E.C., Lurvink R.J., Huysentruyt C.J., Snaebjornsson P., Boerma D., van den Broek D., Buffart T.E., Lahaye M.J., Aalbers A.G., Kok N.F., Meijer G.A., Punt C.J., Kranenburg O., de Hingh I.H., Fijneman R.J. Detection of tumor-derived cell-free DNA from colorectal cancer peritoneal metastases in plasma and peritoneal fluid. *J Pathol Clin Res.* 2021 May; 7(3): 203–208. doi: 10.1002/cjp2.207.

36. Tie J., Kinde I., Wang Y., Wong H.L., Roebert J., Christie M., Tacey M., Wong R., Singh M., Karapetis C.S., Desai J., Tran B., Strausberg R.L., Diaz L.A.Jr., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Gibbs P. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2015 Aug; 26(8): 1715–22. doi: 10.1093/annonc/mdv177.

37. Hsu H.C., Lapke N., Wang C.W., Lin P.Y., You J.F., Yeh C.Y., Tsai W.S., Hung H.Y., Chiang S.F., Chen H.C., Chen S.J., Hsu A., Yang T.S. Targeted Sequencing of Circulating Tumor DNA to Monitor Genetic Variants and Therapeutic Response in Metastatic Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2018 Oct; 17(10): 2238–2247. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1306.

38. Garlan F., Laurent-Puig P., Sefrioui D., Siauve N., Didelot A., Sarafan-Vasseur N., Michel P., Perkins G., Mulot C., Blons H., Taieb J., Di Fiore F., Taly V., Zaanen A. Early Evaluation of Circulating Tumor DNA as Marker of Therapeutic Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients (PLACOL Study). *Clin Cancer Res.* 2017; 23(18): 5416–25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3155.

39. Osumi H., Shinozaki E., Yamaguchi K., Zembutsu H. Early change in circulating tumor DNA as a potential predictor of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Sci Rep.* 2019 Nov 22; 9(1): 17358. doi: 10.1038/s41598-019-53711-3.

40. Unseld M., Belic J., Pierer K., Zhou Q., Moser T., Bauer R., Piring-er G., Gerger A., Siebenhüner A., Speicher M., Heitzer E., Prager G.W. A higher ctDNA fraction decreases survival in regorafenib-treated metastatic colorectal cancer patients. Results from the regorafenib's liquid biopsy translational biomarker phase II pilot study. *Int J Cancer.* 2021; 148(6): 1452–61. doi: 10.1002/ijc.33303.

41. Aranda E., Viéitez J.M., Gómez-España A., Gil Calle S., Salud-Salvia A., Graña B., García-Alfonso P., Rivera F., Quintero-Aldana G.A.,

Reina-Zoilo J.J., González-Flores E., Salgado Fernández M., Guillén-Ponce C., García-Carbonero R., Safont M.J., La Casta Munoa A., García-Paredes B., López López R., Sastre J., Díaz-Rubio E.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOX plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer and ≥ 3 circulating tumour cells: the randomised phase III VISNÚ-1 trial. *ESMO Open.* 2020 Nov; 5(6): e000944. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000944.

42. Luo H., Zhao Q., Wei W., Zheng L., Yi S., Li G., Wang W., Sheng H., Pu H., Mo H., Zuo Z., Liu Z., Li C., Xie C., Zeng Z., Li W., Hao X., Liu Y., Cao S., Liu W., Gibson S., Zhang K., Xu G., Xu R.H. Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer. *Sci Transl Med.* 2020; 12(524): eaax7533. doi: 10.1126/scitranslmed.aax7533.

43. Thomsen C.B., Hansen T.F., Andersen R.F., Lindebjerg J., Jensen L.H., Jakobsen A. Early identification of treatment benefit by methylated circulating tumor DNA in metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 May 26; 12: 1758835920918472. doi: 10.1177/1758835920918472.

44. Jia N., Sun Z., Gao X., Cheng Y., Zhou Y., Shen C., Chen W., Wang X., Shi R., Li N., Zhou J., Bai C. Serial Monitoring of Circulating Tumor DNA in Patients With Metastatic Colorectal Cancer to Predict the Therapeutic Response. *Front Genet.* 2019 May 21; 10: 470. doi: 10.3389/fgene.2019.00470.

45. Misale S., Yaeger R., Hobor S., Scala E., Janakiraman M., Liska D., Valtorta E., Schiavo R., Buscarino M., Siravegna G., Bencardino K., Cercek A., Chen C.T., Veronese S., Zanon C., Sartore-Bianchi A., Gambacorta M., Gallicchio M., Vakiani E., Boscaro V., Medico E., Weiser M., Siena S., Di Nicolantonio F., Solit D., Bardelli A. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012 Jun 28; 486(7404): 532–6. doi: 10.1038/nature11156.

46. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A., Kazmi S.M.A., Mazard T., Vilar E., Morris V.K., Lee M.S., Herron D., Eng C., Morris J., Kee B.K., Janku F., Deaton F.L., Garrett C., Maru D., Diehl F., Angenendt P., Kopetz S. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 2015 Apr; 26(4): 731–736. doi: 10.1093/annonc/mdv005.

47. Parseghian C.M., Loree J.M., Morris V.K., Liu X., Clifton K.K., Napolitano S., Henry J.T., Pereira A.A., Vilar E., Johnson B., Kee B., Raghav K., Dasari A., Wu J., Garg N., Raymond V.M., Banks K.C., Talasz A.A., Lanman R.B., Strickler J.H., Hong D.S., Corcoran R.B., Overman M.J., Kopetz S. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol.* 2019; 30(2): 243–9. doi: 10.1093/annonc/mdy509.

48. Karani A., Felismino T., Diniz L.A., Macedo M.P., Machado L., De Brito Sales D., Mello C.L. Trecc: Re-challenge therapy with anti-EGFR in metastatic colorectal adenocarcinoma (mCRC). *JCO.* 2019; 37(4 suppl): 683–683.

49. Cremolini C., Rossini D., Dell'Aquila E., Lonardi S., Conca E., Del Re M., Busico A., Pietrantonio F., Danesi R., Aprile G., Tamburini E., Barone C., Masi G., Pantano F., Pucci F., Corsi D.C., Pella N., Bergamo F., Rofi E., Barbara C., Falcone A., Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Mar 1; 5(3): 343–350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080.

50. Ciardiello F., Normanno N., Martinelli E., Troiani T., Pisconti S., Cardone C., Nappi A., Bordonaro A.R., Rachiglio M., Lambiase M., Latiano T.P., Modoni G., Cordio S., Giuliani F., Biglietto M., Montesarchio V., Barone C., Tonini G., Cinieri S., Febbraro A., Rizzi D., De Vita F., Orditura M., Colucci G., Maiello E.; CAPRI-GOIM investigators. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol.* 2016 Jun; 27(6): 1055–1061. doi: 10.1093/annonc/mdw136.

51. Tsuji A., Eto T., Masuishi T., Satake H., Segawa Y., Tanioka H., Hara H., Kotaka M., Sagawa T., Watanabe T., Nakamura M., Takahashi T., Negoro Y., Manaka D., Fujita H., Suto T., Ichikawa W., Fujii M., Takeuchi M., Nakajima T. Phase II study of third-line cetuximab rechallenge in patients with metastatic wild-type K-RAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO CC-08). *Ann Oncol.* 2016 Oct; 27: vi168.

52. Osawa H., Shinozaki E., Nakamura M., Ohhara Y., Shindo Y., Shiozawa M., Uetake H., Matsumoto H., Ureshino N., Satake H., Kobayashi T., Suto T., Kitano S., Ohashi Y., Uemura K., Yamaguchi K. Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial. *Ann Oncol.* 2018 Oct; 29: viii161.

53. Kakizawa N., Suzuki K., Fukui T., Takayama Y., Ichida K., Muto Y., Hasegawa F., Watanabe F., Kikugawa R., Tsujinaka S., Futsuhara K.,

Miyakura Y, Noda H, Rikiyama T. Clinical and molecular assessment of regorafenib monotherapy. *Oncol Rep.* 2017 Apr; 37(4): 2506–2512. doi: 10.3892/or.2017.5456.

54. Rossini D, Germani M.M., Pagani F, Pellino A., Dell'Aquila E., Bensi M., Liscia N., Moretto R., Boccaccino A., Prisciandaro M., Manglaviti S., Schirripa M., Vivolo R., Scartozzi M., Santini D., Salvatore L., Pietrantonio F., Loupakis F., Falcone A., Cremolini C. Retreatment With Anti-EGFR Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Multi-institutional Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2020; 19(3): 191–199.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2020.03.009.

55. *Metastatic Colorectal Cancer (RAS-wildtype) After Response to First-line Treatment With FOLFIR Plus Cetuximab – Full Text View* – ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02934529> (cited 2020 Feb 2).

56. *Genetic Testing in Screening Patients With Metastatic or Unresectable Colon or Rectal Cancer For a COLOMATE Trial – Full Text View* – ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03765736> (cited 2020 Feb 2).

Поступила/Received 19.01.2021
Принята в печать/Accepted 01.03.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Служев Максим Иванович, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7816-5007. ORCID: 0000-0002-6346-1029.

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): AAH-9574-2020. Author ID (Scopus): 7006310596. ORCID: 0000-0002-8825-5221.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9773-3759. Author ID (Scopus): 8562948700. ORCID: 0000-0002-4305-6691.

Ткаченко Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением краткосрочной химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6375-8335.

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9983-7221. AuthorID (РИНЦ): 416030. ORCID: 0000-0001-8704-7669.

Латинова Дилором Хамидовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5124-5881. AuthorID (РИНЦ): 843868. ORCID: 0000-0002-8906-0370.

Кондратьев Сергей Вальерьевич, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7266-1604.

Бриш Надежда Александровна, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6995-1048.

Алексеева Юлия Владимировна, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5609-1237.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9445-9473. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

ВКЛАД АВТОРОВ

Служев Максим Иванович: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Семиглазов Владислав Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Семиглазова Татьяна Юрьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ткаченко Елена Викторовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Проценко Светлана Анатольевна: анализ научной работы.

Латинова Дилором Хамидовна: анализ научной работы.

Кондратьев Сергей Вальерьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бриш Надежда Александровна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Алексеева Юлия Владимировна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Беляев Алексей Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maksim I. Sluzhev, MD, Oncologist, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6346-1029.

Vladislav V. Semiglazov, MD, DSc, Head of Oncology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-9574-2020. Author ID (Scopus): 7006310596. ORCID: 0000-0002-8825-5221.

Tatiana Yu. Semiglazova, MD, DSc, Head of Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 8562948700. ORCID: 0000-0002-4305-6691.

Elena.V. Tkachenko, MD, PhD, Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6375-8335.

Svetlana A. Protsenko, MD, DSc, Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8704-7669.

Dilorom Kh. Latipova, MD, PhD, Oncologist, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8906-0370.

Sergei V. Kondratev, MD, Oncologist, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7266-1604.

Nadezhda A. Brish, MD, Oncologist, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6995-1048.

Yuliya V. Alekseeva, MD, Oncologist, FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5609-1237.

Alexei M. Belyaev, MD, DSc, Director of the FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5580-4821.

AUTHOR CONTRIBUTION

Maksim I. Sluzhev: study conception and design, drafting of the manuscript.

Vladislav V. Semiglazov: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Tatiana Yu. Semiglazova: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Elena.V. Tkachenko: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Svetlana A. Protsenko: study analysis.

Dilorom Kh. Latipova: study analysis.

Sergei V. Kondratev: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Nadezhda A. Brish: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Yuliya V. Alekseeva: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Alexei M. Belyaev: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Жумакаев А.М., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Сейдалин Н.К., Давранов А.Ж., Жумакаева А.М., Муратов Т.М., Касымов Б.Г. Современное представление о молекулярно-генетических маркерах рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-162-169

For citation: Zhumakayev A.M., Benberin V.V., Shanazarov N.A., Tuleutaev M.E., Seydalin N.K., Davranov A.Zh., Zhumakayeva A.M., Muratov T.M., Kasymov B.G. Modern concepts of the molecular genetic markers of prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-162-169

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.М. Жумакаев¹, В.В. Бенберин², Н.А. Шаназаров², М.Е. Тулеутаев¹,
Н.К. Сейдалин², А.Ж. Давранов¹, А.М. Жумакаева¹, Т.М. Муратов²,
Б.Г. Касымов²

ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», г. Нур-Султан, Казахстан¹

Казахстан, г. Нур-Султан, 010009, ул. Манаса, 17. E-mail: onkoastana@mail.ru¹

РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ,

г. Нур-Султан, Казахстан²

Казахстан, г. Нур-Султан, 010000, просп. Мангилик Ел, 80.

E-mail: kense@bmc.mcupdp.kz, Akylbek_89@mail.ru²

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные молекулярно-генетических исследований, посвященных выявлению рисков развития рака предстательной железы у представителей различных этнических групп. **Материал и методы.** Выполнен поиск литературных источников, доступных в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar. Нами было проанализировано 52 источника, посвященных рискам развития рака предстательной железы. Приведены эпидемиологические данные по распространенности изучаемой патологии в мире, а также детально продемонстрированы факторы риска в зависимости от возрастных особенностей, гормонального статуса и наследственной предрасположенности. **Результаты.** Освещены патогенетические особенности рака предстательной железы в зависимости от этнической принадлежности. В работе представлены данные как европейской, так и азиатской этнических групп. В ряде исследований описаны существенные генетические различия в однонуклеотидных полиморфизмах, ассоциированных с развитием рака предстательной железы. **Заключение.** Исследования в области определения рисков развития рака предстательной железы с каждым годом становятся все перспективнее благодаря появлению новых молекулярно-генетических маркеров, а также изучению различных этнических особенностей. Тем не менее остаются открытыми многие вопросы современной диагностики рака предстательной железы, поэтому исследования в данной области являются актуальными.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), рак предстательной железы, факторы риска, этнические особенности, наследственная предрасположенность, генетические маркеры.

MODERN CONCEPTS OF THE MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PROSTATE CANCER

A.M. Zhumakayev¹, V.V. Benberin², N.A. Shanazarov², M.E. Tuleutaev¹,
N.K. Seydalin², A.Zh. Davranov¹, A.M. Zhumakayeva¹, T.M. Muratov²,
B.G. Kasymov²

Multidisciplinary Medical Center, Nur-Sultan, Kazakhstan¹

17, Manasa Street, 010009, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: onkoastana@mail.ru¹

Hospital of the Medical Center for Management of the President's Affairs, Nur-Sultan, Kazakhstan²

80, ave. Mangilik El, 010000, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: kense@bmc.mcudp.kz, akylbek_89@mail.ru²

Abstract

Purpose of the study: to present up-to-date data on molecular genetic studies aimed to identify the risks of developing prostate cancer in representatives of various ethnic groups. **Material and Methods.** Literary sources were searched in databases such as PubMed, Medline, Google Scholar. We had analyzed 60 sources on the risks of developing prostate cancer. The epidemiological data on the prostate cancer incidence and risk factors depending on age characteristics, hormonal status and hereditary predisposition were shown. **Results.** The pathogenetic features of prostate cancer depending on ethnicity were described. The paper presents data from both European and Asian ethnic groups. In a number of studies, significant genetic differences in single nucleotide polymorphisms associated with the development of prostate cancer were identified. **Conclusion.** Research in the field of determining the risks of developing prostate cancer becomes more and more relevant due to the emergence of new molecular genetic markers, as well as the influence of various ethnic characteristics. Nevertheless, many questions of modern diagnosis of prostate cancer are still open, therefore, research in this area remains promising.

Key words: single nucleotide polymorphisms (SNP), prostate cancer, risk factors, ethnic characteristics, hereditary predisposition, genetic markers.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [1]. Рост заболеваемости РПЖ достигает 3 % за год, что дает возможность спрогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [2]. Как показывают эпидемиологические исследования, заболеваемость в различных странах неодинакова. Одно из первых мест по уровню заболеваемости раком предстательной железы занимают США, причем самая высокая заболеваемость регистрируется среди афроамериканцев – 116 на 100 000 человек в год, среди белых мужчин аналогичный показатель составляет 71 на 100 000 человек в год. Наиболее низкая заболеваемость раком предстательной железы отмечается в Китае, Индии и Японии (менее 10 на 100 000 человек в год). Заболеваемость раком предстательной железы в России составляет 20–30 случаев на 100 000 человек, причем отмечается быстрый темп роста данной патологии. Смертность от рака предстательной железы в России занимает 5-е место после рака легкого, желудка, прямой и ободочной кишки [3]. В структуре онкологической заболеваемости мужчин с 2010 г. в Республике Казахстан РПЖ занимает 6-е ранговое место [4]. Факторами, повышающими риск заболевания РПЖ, считаются возрастные особенности, гиподинамия

и диета с высоким содержанием жиров животного происхождения, гормональный дисбаланс, генетическая предрасположенность (наличие рака предстательной железы у родственников), этническая принадлежность, курение [5, 6].

Возрастные и метаболические особенности как факторы риска развития РПЖ

Возрастные изменения, нарушающие правильное функционирование иммунной системы, считаются основной причиной большинства заболеваний, связанных со старением [7, 8]. Хорошо известно, что приобретенный иммунитет снижается с возрастом из-за таких факторов, как уменьшение продукции Т-клеток, уменьшение количества антиген-презентирующих клеток, В-лимфоцитов. Нарушение регуляции иммунного ответа при старении в конечном итоге может привести к потере или усилению иммунной активности [9].

R. Kazma et al. (2015) исследовали ассоциацию 320 однонуклеотидных полиморфизмов в 46 генах, участвующих в воспалительных процессах с риском развития РПЖ, у 494 пациентов с запущенными заболеваниями и 536 здоровых мужчин афроамериканского и кавказского происхождения. Результаты этого исследования показали, что, хотя врожденный иммунитет и воспаление не играют центральной роли в прогрессировании РПЖ, они

могут оказывать влияние на общий риск развития заболевания [10].

Изучалось также влияние диет с высоким содержанием жиров на метаболизм холестерина [11]. Пожизненное потребление богатых калориями продуктов, например красного мяса, увеличивает вероятность ожирения и концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [12]. Высокий уровень холестерина в крови также считается фактором риска для развития злокачественных новообразований [13]. Обнаружено наличие отложений холестерина в опухолевых клетках, что позволило сделать вывод о том, что нарушение метаболизма холестерина и жирных кислот может приводить к неконтролируемому росту опухолей [14, 15]. Также встречаются исследования, которые демонстрируют связь между отложениями холестерина и РПЖ [16]. Процессы окисления жирных кислот способствуют увеличению активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, тем самым провоцируют развитие различных патологических явлений, включая РПЖ [17–19]. С возрастом появляются различные симптомы старения у мужчин: снижение физической силы, недостаток энергии, снижение и в конечном итоге потеря либидо, депрессия и перепады настроения. Также в результате снижения уровня тестостерона увеличивается жировая ткань, уменьшаются мышечная масса и минеральная плотность костей [20–22].

Существует значительное количество эпидемиологических исследований, которые показывают, что сыворотка свободного и общего уровня тестостерона и аденолового стероида дегидроэпиандростерона достигает максимальных значений в возрасте 20–30 лет и в последующем имеет тенденцию к снижению [23–25]. Напротив, уровень таких гормонов, как лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и дигидротестостерон, с возрастом увеличивается [26]. Тем не менее низкий уровень сывороточного тестостерона имеет прямую связь с наиболее агрессивным типом РПЖ и его прогрессированием. Также важно подчеркнуть, что резкое снижение уровня тестостерона в европейских популяциях у мужчин пожилого возраста вызывает резкие изменения в гормональном балансе, что может быть причиной более высокого риска развития РПЖ [27].

Этнические особенности и генетические факторы риска развития РПЖ

В эпидемиологических исследованиях, изучающих роль генетических факторов в развитии РПЖ, было доказано, что РПЖ является одним из видов рака с наибольшей наследственной предрасположенностью. В связи с этим большое внимание уделяется роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в развитии и прогрессировании РПЖ, а также их роли в диагностике и прогнозировании течения заболевания [28]. Большинство выявлен-

ных SNP найдены в ходе метаанализа, в котором авторы проанализировали 10 млн SNP от GWAS (полногеномного ассоциативного анализа) в европейской, африканской, японской и латиноамериканской популяциях. Обнаружено, что 23 SNP ассоциированы с ранним началом заболевания у европейцев (rs636291 на 1p36; частота аллелей риска – 0,16; $p=2,1 \times 10^{-8}$) [29]. Однако первоначально внимание было сосредоточено в основном на европейцах. Исследования неевропейской когорты выявили популяционные различия в частоте определенных локусов риска. Это можно частично объяснить географическими и демографическими факторами. Например, при изучении китайского населения установлено 4 локуса на 8q24, что значительно влияет на риск развития РПЖ. Частоты этих локусов намного выше, чем у европейцев, а частота 21q22.2–22.3 у китайских мужчин намного ниже, чем у европейцев. Связаны эти различия с генетическими факторами окружающей среды или зародышевой линии, неизвестно [30, 31].

Национальный скрининговый комитет Великобритании (UK NSC) 52 и целевая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) разработали рекомендации по выявлению РПЖ на основе ПСА скрининга. Около 40–45 % вариаций уровней ПСА учитываются наследственными факторами. GWAS определили SNP, которые связаны исключительно с уровнем ПСА и риском развития РПЖ [32–34].

J. Gudmundsson et al. провели исследование GWAS, при котором обнаружили SNP, коррелирующие с уровнями ПСА у мужчин без РПЖ. Среди них два SNP (в 10q26 и 12q24) были связаны исключительно с уровнями ПСА, в то время как третий (в 5p13) не был связан с уровнем ПСА, но оказывал умеренное влияние на риск развития РПЖ. Исследователи сделали предположение, что, опираясь на эти данные о генетическом варианте ассоциации с уровнем ПСА, можно принимать персонализированное решение о проведении биопсии предстательной железы. В исследовании исландской и британской популяции мужчин этот подход улучшил точность прогнозирования результатов биопсии. Предсказательная способность данного метода улучшалась, если определение уровня ПСА сочеталось с использованием в дополнительном режиме SNP. Следует отметить, что данные GWAS и последующие выявленные SNP риска развития РПЖ могут применяться только к популяциям, аналогичным тем, которые используются в оригинальных исследованиях [35].

Существуют различия в SNP между этническими группами, поэтому необходимы GWAS в других группах населения. Такие работы уже проводятся, например, в корейском исследовании S. Kim et al., которое идентифицировало связанный ПСА, SNP отличаются от тех, которые наблюдаются в исландской и британской популяции GWAS анализа. Британское исследование по оценке использования

SNP, связанных с ПСА, в улучшении прогноза определило порог ПСА у мужчин с его повышенным уровнем между 3 и 10 нг/мл, эти значения соответствуют низкому и высокому риску развития РПЖ. Это говорит о том, что современные знания о SNP, влияющем на риск развития РПЖ, могут быть наиболее полезны при использовании в сочетании с другими биомаркерами [36, 37].

Ретроспективное исследование американской популяции с РПЖ показало, что можно идентифицировать мужчин, которые имеют более высокий риск развития РПЖ. Пациенты были распределены по категориям риска: низкий, средний и высокий. Если для пациентов с более высоким риском (например, оценка по шкале Глисона >7 или стадия T4) лечение часто простое, то для случаев низкого и среднего риска тактика ведения может подразумевать активное наблюдение. Большое количество пациентов стремится отложить интервенционное лечение из-за риска долгосрочных побочных эффектов. Из пациентов, которые находятся на активном наблюдении, около 33 % перейдут к лечению через 5 лет. Возможность прогнозировать результат на основе профиля SNP позволит персонализировать подход к лечению и идентифицировать мужчин, для которых должно быть применено интервенционное лечение [38].

В недавнем проспективном шведском исследовании продемонстрирована прогностическая модель прогрессирования РПЖ (STHLM3), в которую вошли биомаркеры (ПСА общий, свободный ПСА, индекс PSA, hK2, MSMB и MIC1), 232 SNP риска и клинические особенности (возраст, семейный анамнез, предыдущая биопсия простаты), которая сравнивалась только с одним измерением общего ПСА (порог ≥ 3 нг/мл). Исследователи пришли к выводу, что с помощью STHLM3 модели можно уменьшить количество биопсий простаты на треть, количество доброкачественных биопсий – до 44 % и частоту биопсии при РПЖ – на 17 %. Если эти результаты будут воспроизведены и подтверждены в других популяциях, проблема гипердиагностики рака, наблюдаемая в скрининговых исследованиях ПСА, будет частично решена, что может снизить частоту биопсии простаты для здоровых мужчин [39].

Существование наследственной предрасположенности к РПЖ не вызывает сомнений. С одной стороны, ее обуславливают зародышевые мутации высокопенетрантных генов, к которым относятся гены-супрессоры опухолевого роста (HOXB13, BRCA1, BRCA2, CHEK2). При наличии мутаций в этих генах риск развития РПЖ в течение жизни у человека увеличивается от 3 до 20 раз по сравнению с общепопуляционным риском. Однако данные мутации выявляются редко, многие из них встречаются в единичных семьях. С точки зрения профилактики РПЖ рекомендовано проводить скрининг мужчин с положительным семейным

анамнезом по РПЖ и при наличии кровных родственников с раком молочной железы и/или раком яичников на носительство наиболее часто встречающихся в российской популяции мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 [40].

Имеются данные по русской популяции мужчин с РПЖ по результатам анализа полиморфизма генов (IGFBP3, TAGLN, ANXA2, GHR, IRS1, IGFR1, FMN1), обусловленного 9 однонуклеотидными заменами, и в контрольной группе больных РПЖ. В русской этнической группе обнаружены распределения генотипов по исследованным однонуклеотидным полиморфизмам. Отмечено, что в сравниваемых группах отмечается различие генотипов полиморфного сайта 1388T/C (Leu463 – Pro) и распределения частот аллелей в гене FMN1 (rs2306277) ($p=0,019$; $\chi^2=7,884$), а также была определена коалиция генотипа TT с увеличением риска развития рака предстательной железы ($OR=2,1591$, 95 % CI 1,2055–3,8726). Данное исследование продемонстрировало четкую зависимость полиморфизма генов FMN1 и IRS1 и развития РПЖ у мужчин, относящихся к русской этнической группе [41].

В исследовании Н.А. Оськиной и соавт. [42] показаны риски развития РПЖ в русской этнической группе, которая включала 736 мужчин и была разделена на 2 группы: основная (392 пациента с РПЖ) и контрольная (344 здоровых мужчины). При изучении рисков развития РПЖ не обнаружено значимых связей с изучаемыми SNP ($p>0,05$). Однако были определены значимые связи SNP rs1695 гена GSTP1 со стадией заболевания: например, генотип GG статистически значимо наблюдается у больных с РПЖ в местнораспространенных и распространенных стадиях ($OR=2,66$, CI 1,15–6,18, $p=0,02$). Для обоих изученных SNP гена GSTP1 была отмечена связь с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 связаны с высоким уровнем ПСА ($p\leq 0,05$).

В других исследованиях изучалась роль однонуклеотидных полиморфных замен rs2228570 и rs2238135 в гене рецептора витамина D в развитии РПЖ в Западной Сибири. Определялась частота встречаемости данных аллельных замен в двух группах исследования: в исследуемой группе пациентов с РПЖ ($n=393$) и в контрольной группе ($n=384$). Однако статистически значимой связи с риском развития РПЖ не было получено ни для одного из исследуемых вариантов ($p>0,05$). Результаты исследования не продемонстрировали влияния полиморфизмов rs2228570 и rs2238135 на риск развития РПЖ в Западно-Сибирском регионе России [43–47].

Исследователями продемонстрированы генетические особенности рисков развития РПЖ в башкирской популяции. Были изучены две группы: больные с диагнозом РПЖ ($n=291$) и здоровые лица

($n=417$). Отмечено, что полиморфный вариант V89L гена SRD5A2 наиболее значимо способствует развитию РПЖ ($p>0,05$) [48]. В татарской этнической группе проведен анализ гена V89L варианта SRD5A2 путем распределения частот генотипов, где было выявлено, что генотип $*V/*V$ был обнаружен у 47,56 % пациентов с раком простаты и у 34,78 % здоровых лиц. Частота генотипа $*L/*L$ была значительно ниже у больных по сравнению с контрольной группой – 8,54 и 15,94 %, различия статистически значимые ($\chi^2=5,07$, $p=0,02$, $OR=2,81$, 95 % CI 1,12–7,35). Частоты генотипа $*V/*L$ в двух группах были похожи – 43,9 и 49,28 %. Сравнительный анализ частот распределения аллелей полиморфного локуса V89L гена SRD5A2 показал, что аллель SRD5A2 $*L$ является аллелем риска появления рака предстательной железы в татарской этнической группе ($\chi^2=4,67$, $p=0,03$, $OR=1,56$, 95 % CI 1,04–2,33) и русских ($\chi^2=3,76$, $p=0,05$, $OR=1,48$, 95 % CI 0,99–2,19), а аллель SRD5A2 $*V$ является протективным в возникновении РПЖ у русских ($\chi^2=3,76$, $p=0,05$, $OR=0,68$, 95 % CI 0,46–1,00). Согласно опубликованным данным, наибольшая частота аллеля SRD5A2 $*L$ была выявлена в азиатских

популяциях – 54,8 %, в европейских популяциях она составила 30,4 %, у афроамериканцев – 23,1 %. Приведенные выше результаты показывают, что полиморфный вариант V89L гена SRD5A2 оказывает определенное влияние в патогенезе РПЖ [49–52].

Закключение

Согласно данным литературы, активно изучаются риски развития РПЖ, в особенности генетические факторы риска. Для профилактики рака предстательной железы рекомендуются скрининговые методы исследования мужчин, у которых имеется отягощенный наследственный анамнез по РПЖ. С клинической точки зрения при оценке индивидуального риска развития рака предстательной железы представляется важным учитывать спектр и количество нежелательных SNP в дополнение к таким факторам, как возраст, семейный анамнез, уровень и динамика ПСА и этническая принадлежность. Это позволило бы персонализировать алгоритм обследования, особенно в случаях, когда можно избежать такой травматической диагностической процедуры, как полифокальная трепан-биопсия предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ruijter E., van de Kaa C., Miller G., Ruiter D., Debruyne F., Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev.* 1999 Feb; 20(1): 22–45. doi: 10.1210/edrv.20.1.0356.
2. Franceschi S., Wild C.P. Meeting the global demands of epidemiologic transition – the indispensable role of cancer prevention. *Mol Oncol.* 2013 Feb; 7(1): 1–13. doi: 10.1016/j.molonc.2012.10.010.
3. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 году. Онкоурология. 2005; 1: 6–9. [Axel E.M. The incidence of malignant neoplasms of the urinary and male genital organs in Russia in 2003. *Oncourology.* 2005; 1: 6–9. (in Russian)].
4. Нургалиев Р.И., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические материалы). Алматы. 2018; 2: 138 с. [Nurgaliev R.I., Seitkazina G.D., Baypeisov D.M. Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2018 (statistical materials). *Almaty.* 2018; 2: 138 p. (in Russian)].
5. Rowles J.L.3rd, Ranard K.M., Smith J.W., An R., Erdman J.W.Jr. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Dec; 20(4): 361–377. doi: 10.1038/pcan.2017.25.
6. Karunasinghe N., Lange K., Yeo Han D., Goudie M., Zhu S.H., Wang A., Bishop K.R., Ferguson L.G., Masters J. Androgen Pathway Related Gene Variants and Prostate Cancer Association in Auckland Men. *Curr Pharmacog Personal Med.* 2013, 11: 22–30.
7. Solana R., Tarazona R., Gayoso I., Lesur O., Dupuis G., Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012 Oct; 24(5): 331–41. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.008.
8. Hajishengallis G. Aging and its Impact on Innate Immunity and Inflammation: Implications for Periodontitis. *J Oral Biosci.* 2014 Feb 1; 56(1): 30–37. doi: 10.1016/j.job.2013.09.001.
9. Mahbub S., Brubaker A.L., Kovacs E.J. Aging of the Innate Immune System: An Update. *Curr Immunol Rev.* 2011; 7(1): 104–15. doi: 10.2174/157339511794474181.
10. Kazma R., Mefford J.A., Cheng I., Plummer S.J., Levin A.M., Rybicki B.A., Casey G., Witte J.S. Association of the innate immunity and inflammation pathway with advanced prostate cancer risk. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51680. doi: 10.1371/journal.pone.0051680.
11. Craig S.M., Kant S., Reif M., Chen K., Pei Y., Angoff R., Sugamura K., Fitzgibbons T., Keaney J.F.Jr. Endothelial NADPH oxidase 4 protects ApoE-/- mice from atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med.* 2015 Dec; 89: 1–7. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.004.
12. Elmslie J.L., Sellman J.D., Schroder R.N., Carter F.A. The NEEDNT Food List: non-essential, energy-dense, nutritionally-deficient foods. *NZ Med J.* 2012 Feb 24; 125(1350): 84–92.

13. Zhuang L., Kim J., Adam R.M., Solomon K.R., Freeman M.R. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest.* 2005; 115(4): 959–68. doi: 10.1172/JCI19935.
14. Brown A.J. Cholesterol, statins and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Mar; 34(3): 135–41. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04565.x.
15. Krycer J.R., Brown A.J. Cholesterol accumulation in prostate cancer: a classic observation from a modern perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Apr; 1835(2): 219–29. doi: 10.1016/j.bbcan.2013.01.002.
16. Prabhu A.V., Krycer J.R., Brown A.J. Overexpression of a key regulator of lipid homeostasis, Scap, promotes respiration in prostate cancer cells. *FEBS Lett.* 2013 Apr 2; 587(7): 983–8. doi: 10.1016/j.febslet.2013.02.040.
17. Huang C., Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2015 Jan 2; 16(1): 924–49. doi: 10.3390/ijms16010924.
18. Rosca M.G., Vazquez E.J., Chen Q., Kerner J., Kern T.S., Hoppe C.L. Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes. *Diabetes.* 2012 Aug; 61(8): 2074–83. doi: 10.2337/db11-1437.
19. Dalleau S., Baradat M., Guéraud F., Huc L. Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death Differ.* 2013 Dec; 20(12): 1615–30. doi: 10.1038/cdd.2013.138.
20. Ellison P.T., Bribiescas R.G., Bentley G.R., Campbell B.C., Lipson S.F., Panter-Brick C., Hill K. Population variation in age-related decline in male salivary testosterone. *Hum Reprod.* 2002 Dec; 17(12): 3251–3. doi: 10.1093/humrep/17.12.3251.
21. Kenny A.M., Prestwood K.M., Marcello K.M., Raisz L.G. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J Gerontol Am Biol Sci Med Sci.* 2000 Sep; 55(9): M492–7. doi: 10.1093/gerona/55.9.m49.
22. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., Pearson J., Blackman M.R.; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2): 724–31. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219.
23. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., Johannes C.B., Araujo A.B., Coviello A.D., Bremner W.J., McKinlay J.B. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87(2): 589–98. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201.
24. Arnold J.T. DHEA metabolism in prostate: For better or worse? *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25; 301(1–2): 83–8. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.019.
25. Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W., Bartfai G., Casanueva F., Forti G., Giwercman A., Huhtaniemi I.T., Kula K.,

- Punab M., Boonen S., Vanderschueren D.; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul; 93(7): 2737–45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
26. Araujo A.B., Wittert G.A. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(2): 303–19. doi: 10.1016/j.beem.2010.11.004.
27. Schatzl G., Madersbacher S., Thurnidl T., Waldmüller J., Kramer G., Haitel A., Marberger M. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate.* 2001 Apr; 47(1): 52–8. doi: 10.1002/pros.1046.
28. Schaid D.J. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet.* 2004 Apr 1; 13 Spec No 1: R103–21. doi: 10.1093/hmg/ddh072.
29. Al Olama A.A., Kote-Jarai Z., Berndt S.I., Conti D.V., Schumacher F., Han Y., Benlloch S., Hazelett D.J., Wang Z., Saunders E., Leongamornlert D., Lindstrom S., Jugurnauth-Little S., Dadaev T., Tymrakiewicz M., Stram D.O., Rand K., Wan P., Stram A., Sheng X., Pooler L.C., Park K., Xia L., Tyrer J., Kolonel L.N., Le Marchand L., Hoover R.N., Machiela M.J., Yeager M., Burdette L., Chung C.C., Hutchinson A., Yu K., Goh C., Ahmed M., Govindasami K., Guy M., Tammela T.L., Auvinen A., Wahlfors T., Schleutker J., Visakorpi T., Leinonen K.A., Xu J., Aly M., Donovan J., Travis R.C., Key T.J., Siddiq A., Canzian F., Khaw K.T., Takahashi A., Kubo M., Pharoah P., Pashayan M., Weischer M., Nordestgaard B.G., Nielsen S.F., Klarskov P., Røder M.A., Iversen P., Thibodeau S.N., McDonnell S.K., Schaid D.J., Stanford J.L., Kolb S., Holt S., Knudsen B., Coll A.H., Gapstur S.M., Diver W.R., Stevens V.L., Maier C., Luedeke M., Herkommer K., Rinkel A.E., Strom S.S., Pettaway C., Yeboah E.D., Tettey Y., Biritwum R.B., Adjei A.A., Tay E., Truelove A., Niwa S., Chokkalingam A.P., Cannon-Albright L., Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluźniak W., Park J., Sellers T., Lin H.Y., Isaacs W.B., Partin A.W., Brenner H., Dieffenbach A.K., Stegmaier C., Chen C., Giovannucci E.L., Ma J., Stampfer M., Penney K.L., Mucci L., John E.M., Ingles S.A., Kittles R.A., Murphy A.B., Pandha H., Michael A., Kierzek A.M., Blot W., Signorello L.B., Zheng W., Albanes D., Virtamo J., Weinstein S., Nemesure B., Carpten J., Leske C., Wu S.Y., Hennis A., Kibel A.S., Rybicki B.A., Neslund-Dudas C., Hsing A.W., Chu L., Goodman P.J., Klein E.A., Zheng S.L., Batra J., Clements J., Spurdle A., Teixeira M.R., Paulo P., Maia S., Slavov C., Kaneva R., Mitev V., Witte J.S., Casey G., Gillanders E.M., Seminara D., Riboli E., Hamdy F.C., Coetzee G.A., Li Q., Freedman M.L., Hunter D.J., Muir K., Gronberg H., Neal D.E., Southey M., Giles G.G., Severi G.; Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3); PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium; COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) Consortium; GAME-ON/ELLIPSE Consortium, Cook M.B., Nakagawa H., Wiklund F., Kraft P., Chanock S.J., Henderson B.E., Easton D.F., Eeles R.A., Haiman C.A. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet.* 2014 Oct; 46(10): 1103–9. doi: 10.1038/ng.3094.
30. Marzec J., Mao X., Li M., Wang M., Feng N., Gou X., Wang G., Sun Z., Xu J., Xu H., Zhang X., Zhao S.C., Ren G., Yu Y., Wu Y., Wu J., Xue Y., Zhou B., Zhang Y., Xu X., Li J., He W., Benlloch S., Ross-Adams H., Chen L., Li J., Hong Y., Kote-Jarai Z., Cui X., Hou J., Guo J., Xu L., Yin C., Zhou Y., Neal D.E., Oliver T., Cao G., Zhang Z., Easton D.F., Chelala C.; PRACTICAL Consortium; CHIPGECS Group, Al Olama A.A., Eeles R.A., Zhang H., Lu Y.J. A genetic study and meta-analysis of the genetic predisposition of prostate cancer in a Chinese population. *Oncotarget.* 2016 Apr 19; 7(16): 21393–403. doi: 10.18632/oncotarget.7250.
31. Mao X., Yu Y., Boyd L.K., Ren G., Lin D., Chaplin T., Kudahetti S.C., Stankiewicz E., Xue L., Beltran L., Gupta M., Oliver R.T., Lemoine N.R., Berney D.M., Young B.D., Lu Y.J. Distinct genomic alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis. *Cancer Res.* 2010 Jul 1; 70(13): 5207–12. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4074.
32. Filella X., Albaladejo M.D., Allué J.A., Castaño M.A., Morell-García D., Ruiz M.A., Santamaría M., Torrejón M.J., Giménez N. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clin Chem Lab Med.* 2019 Sep 25; 57(10): 1474–1487. doi: 10.1515/cclm-2018-1252.
33. Etzioni R., Tsodikov A., Mariotto A., Szabo A., Falcon S., Weigel J., DiTommaso D., Karnofski K., Gulati R., Penson D.F., Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008 Mar; 19(2): 175–81. doi: 10.1007/s10552-007-9083-8.
34. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P., Pihl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug; 11(8): 725–32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7.
35. Gudmundsson J., Besenbacher S., Sulem P., Gudbjartsson D.F., Olafsson I., Arinbjarnarson S., Agnarsson B.A., Benediktsson K.R., Isaksson H.J., Kostic J.P., Gudjonsson S.A., Stacey S.N., Gylfason A., Sigurdsson A., Holm H., Bjornsdottir U.S., Eyjolfsson G.I., Navarrete S., Fuertes F., Garcia-Prats M.D., Polo E., Checherita I.A., Janga M., Badesa P., Aben K.K., Schalken J.A., van Oort I.M., Sweep F.C., Helfand B.T., Davis M., Donovan J.L., Hamdy F.C., Kristjansson K., Gulcher J.R., Masson G., Kong A., Catalona W.J., Mayordomo J.I., Geirsson G., Einarsson G.V., Barkardottir R.B., Jonsson E., Janga V., Mates D., Kiemeny L.A., Neal D.E., Thorsteinsdottir U., Rafnar T., Stefansson K. Genetic correction of PSA values using sequence variants associated with PSA levels. *Sci Transl Med.* 2010 Dec 15; 2(62): 62ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.3001513.
36. Kim S., Shin C., Jee S.H. Genetic variants at 1q32.1, 10q11.2 and 19q13.41 are associated with prostate-specific antigen for prostate cancer screening in two Korean population-based cohort studies. *Gene.* 2015 Feb 10; 556(2): 199–205. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.059.
37. Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Диагностика рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2009; (2): 49–54. [Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Prostate cancer diagnosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; (2): 49–54. (in Russian)].
38. Gilbert R., Martin R.M., Evans D.M., Tilling K., Davey Smith G., Kemp J.P., Lane J.A., Hamdy F.C., Neal D.E., Donovan J.L., Metcalfe C. Incorporating Known Genetic Variants Does Not Improve the Accuracy of PSA Testing to Identify High Risk Prostate Cancer on Biopsy. *PLoS One.* 2015 Oct 2; 10(10): e0136735. doi: 10.1371/journal.pone.0136735.
39. Liss M.A., Xu J., Chen H., Kader A.K. Prostate genetic score (PGS-33) is independently associated with risk of prostate cancer in the PLCO trial. *Prostate.* 2015 Sep; 75(12): 1322–8. doi: 10.1002/pros.23012.
40. Grönberg H., Adolfsson J., Aly M., Nordström T., Wiklund P., Brandberg Y., Thompson J., Wiklund F., Lindberg J., Clements M., Egevad L., Eklund M. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2015 Dec; 16(16): 1667–76. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00361-7.
41. Лисицкая К.В., Крахмалева И.Н., Шишкин С.С. Изучение однонуклеотидного полиморфизма семи генов (GHR, IGFBP3, IGFR1, IRS1, FMN1, ANXA2, TAGLN) у этнических русских и у больных раком предстательной железы. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010; 2: 34–37. [Lisitskaya K.V., Krahmaleva I.N., Shishkin S.S. Study of single-nucleotide polymorphism in seven genes (GHR, IGFBP3, IGFR1, IRS1, FMN1, ANXA2, TAGLN) in ethnic Russians and patients with prostate cancer. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2010; 25(2): 84–88. (in Russian)].
42. Оскина Н.А., Ермоленко Н.А., Боярских В.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Кунин И.С., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в сибирском регионе России. Сибирский онкологический журнал. 2013; (3): 37–42. [Oskina N.A., Ermolenko N.A., Boyarskikh V.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Kunin I.S., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Study of association of single nucleotide polymorphisms in genes of antioxidant defence enzymes with risk of developing prostate cancer in Siberia. *Siberian Journal of Oncology.* 2013; (3): 37–42. (in Russian)].
43. Оскина Н.А., Боярских В.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л. Исследование влияния полиморфных замен в гене рецептора витамина D на риск развития рака предстательной железы в Западно-сибирском регионе РФ. Российский биотерапевтический журнал. 2011; 10(4): 67–70. [Oskina N.A., Boyarskikh V.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of prostate cancer in the West Siberia. *Russian Journal of Biotherapy.* 2011; 10(10): 67–70. (in Russian)].
44. Ракул С.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Щербак С.Г. Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы. Онкоурология. 2017; 4(13): 111–121. [Rakul S.A., Kamilova T.A., Golota A.S., Shcherbak S.G. Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer. *Cancer Urology.* 2017; 4(13): 111–121. (in Russian)].
45. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 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; 5: 578–591. (in Russian)].
46. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. Медицинский совет. 2018; 2(19): 96–100. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. *Medical Council.* 2018; 2(19): 96–100. (in Russian)].
47. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинова А.В., Хачатурян А.В., Головина Д.А., Любченко Л.Н. Влияние терминальных мутаций

в гене CHEK2 на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2018; 4(14): 53–67. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V., Khachatryan A.V., Golovina D.A., Lyubchenko L.N. Impact of germline CHEK2 mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. Cancer Urology. 2018; 4(14): 53–67. (in Russian)].

48. Гилязова И.Р., Кунсбаева Г.Б., Мустафин А.Т., Измайлов А.А., Папоян А.О., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль некоторых полиморфных вариантов гена 5-альфа-редуктазы в патогенезе рака предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 3(12): 70–73. [Gilyazova I.R., Kunsbaeva G.B., Mustafin A.T., Izmaylov A.A., Papoyan A.O., Pavlov V.N., Khushnutdinova E.K. The role of some polymorphic variants of 5-alpha reductase gene in pathogenesis of prostate cancer. Bashkortostan Medical Journal. 2017; 3(12): 70–73. (in Russian)].

49. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. Вместе против рака 2004; (3): 35–38. [Alekseev B.Ya. Hormone therapy in the combined treatment of prostate cancer. Together Against Cancer. 2004; (3): 35–38. (in Russian)].

50. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы. Онкоурология. 2015; 3(11): 16–23. [Kanaeva M.D., Vorobtsova I.E. Genetic predisposition markers for prostate cancer. Cancer Urology. 2015; 3(11): 16–23. (in Russian)].

51. Киричек А.А., Любченко Л.Н., Матвеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. Онкоурология. 2018; 2(14): 109–121. [Kirichek A.A., Lyubchenko L.N., Matveev V.B. Risk-adapted approach to prostate cancer screening. Cancer Urology. 2018; 14(2): 109–121. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-109-121.

52. Шкурников М.Ю., Макарова Ю.А., Князев Е.Н., Зотиков А.А., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфогенным метастазированием рака предстательной железы. Онкоурология. 2018; 14(2): 109–121. [Shkurnikov M.Yu., Makarova Yu.A., Knyazev E.N., Zotikov A.A., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Circulating microRNA expression in connection with prostate cancer lymphogenous metastasis. Cancer Urology. 2018; 14(2): 109–121. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-87-93.

Поступила/Received 30.03.2020
Принята в печать/Accepted 17.08.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жумакаев Акылбек Муратбекович, онкоуролог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0003-0878-8501.

Бенберин Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, директор РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0002-7286-1593.

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный онколог, РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0002-2976-259X.

Тулеутаев Мухтар Есенжанович, кандидат медицинских наук, директор ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан).

Сейдалиев Назар Каримович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0003-3491-7354.

Давранов Анвар Жангирович, кандидат медицинских наук, онкоуролог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан).

Жумакаева Айнура Маратовна, химиотерапевт, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0001-9139-4241.

Муратов Тимур Муратович, кандидат медицинских наук, первый заместитель директора «Больницы медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0002-4307-2317.

Касымов Бахтияр Галымович, врач-уролог, руководитель центра роботизированной хирургии «Больницы медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан).

ВКЛАД АВТОРОВ

Жумакаев Акылбек Муратбекович: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Бенберин Валерий Васильевич: разработка концепции и дизайна, анализ научной работы, составление черновика рукописи.

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич: разработка концепции и дизайна, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Тулеутаев Мухтар Есенжанович: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Сейдалиев Назар Каримович: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Давранов Анвар Жангирович: сбор материала, разработка концепции и дизайна.

Жумакаева Айнура Маратовна: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Муратов Тимур Муратович: сбор материала, разработка концепции и дизайна.

Касымов Бахтияр Галымович: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научно-технической программы BR05236375 «Исследование особенностей генетического риска заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом в казахской популяции, по заказу ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Akylbek M. Zhumakayev, MD, Oncologist, Urologist, Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0003-0878-8501.

Valery V. Benberin, MD, DSc, Professor, Director of Hospital of the Medical Center for the Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-7286-1593.

Nasrulla A. Shanazarov, MD, DSc, Professor, Chief Oncologist, Hospital of the Medical Center for Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-2976-259X.

Mukhtar E. Tuleutaev, MD, PhD, Director of the Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan).

Nazar K. Seydalin, MD, PhD, Oncologist, Hospital of the Medical Center for the Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan).

Anvar Z. Davranov, MD, PhD, Oncologist, Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0003-3491-7354.

Ainura M. Zhumakayeva, MD, Oncologist, Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-9139-4241.

Timur M. Muratov, MD, PhD, Deputy Director of Hospital of the Medical Center for Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-4307-2317.

Bakhtiyar G. Kasymov, MD, Urologist, Head of the Center for Robotic Surgery, Hospitals of the Medical Center for the Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan).

AUTHOR CONTRIBUTION

Akylbek M. Zhumakaev: study conception and design, data collection, analysis and interpretation, literature review, writing of the article, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Valery V. Benberin: study concept and design, data analysis, drafting of the manuscript.

Nasrulla A. Shanazarov: study conception and design, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Mukhtar E. Tuleutaev: data collection and analysis, statistical analysis.

Nazar K. Seydalin: data collection and analysis, statistical analysis.

Anvar Z. Davranov: data collection, study conception and design.

Ainura M. Zhumakaeva: study conception and design, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Timur M. Muratov: data collection, study conception and design.

Bakhtiyar G. Kasymov: data collection and analysis.

Financing

The study was carried out within the framework of the scientific and technical program BR05236375 "Study of the characteristics of the genetic risk of diseases associated with metabolic syndrome in the Kazakh population, by order of the State Institution – Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan".

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-170-178
УДК: 618.19-006.6-073.916

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Фролова И.Г., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М. Оценка распространенности опухолевого процесса с применением радиофармпрепарата на основе меченных технецием-99m таргетных молекул у больной раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 170–178. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-170-178

For citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Frolova I.G., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Tolmachev V.M. Evaluation of extent of breast cancer in a patient with Her2/neu overexpression using a radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled target molecules (case report). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 170–178. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-170-178

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕННЫХ ТЕХНЕЦИЕМ-99m ТАРГЕТНЫХ МОЛЕКУЛ У БОЛЬНОЙ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2/NEU (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

О.Д. Брагина^{1,2}, В.И. Чернов^{1,2}, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева¹,
И.Г. Фролова¹, Е.А. Дудникова¹, В.Е. Гольдберг¹, В.М. Толмачев^{2,3}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: bragina_od@mail.ru¹
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, НИЦ «Онкотераностика», г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30²
Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция³
7, Dag Hammarskjölds väg, Segerstedthuset, Uppsala, Sweden³

Аннотация

Актуальность. Гиперэкспрессия Her2/neu выявляется у 15–20 % больных раком молочной железы и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, а также с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. В настоящее время для оценки статуса Her2/neu применяются иммуногистохимическое исследование и методы гибридизации *in situ*, одним из существенных недостатков которых является невозможность одномоментной оценки рецепторного статуса первичной опухоли и метастатических очагов. Набирающие популярность радионуклидные методы с использованием в качестве нацеливающего модуля рекомбинантных протеинов уже на начальных этапах клинического исследования продемонстрировали свою эффективность в решении поставленного вопроса. **Целью исследования** является демонстрация клинического случая оценки распространенности опухолевого процесса у больной раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu с применением радиофармпрепарата на основе меченных технецием-99m таргетных белковых молекул. **Описание клинического случая.** Пациентке 52 лет с диагнозом рак правой молочной железы IIIA стадии (T2N2M0), мультицентричный рост, метастатическое поражение правых аксиллярных и подключичных лимфатических узлов на этапе диагностики внутривенно был введен радиофармацевтический препарат «^{99m}Tc-ADAPT6». Препарат готовился непосредственно перед введением в отделении радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ. При проведении планарной скintiграфии и однофотонной эмиссионной томографии органов грудной клетки через 2 ч после инъекции помимо описанных ранее опухолевых очагов дополнительно были выявлены 3 очага гиперфиксации радиоиндикатора в проекции 5-го ребра справа по средне-ключичной линии, а также в проекции Th VII, IX. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и остеоскintiграфии с препаратом «^{99m}Tc-пирофосфат» данных

за метастатическое поражение 5-го ребра справа и Th VIII, IX получено не было. Основываясь на результатах радиоизотопного исследования, пациентке дополнительно была выполнена МРТ грудного отдела позвоночника, по заключению которой было выявлено 2 метастатических очага в Th VIII, IX. Через 6 мес после введения препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» при контрольном обследовании в условиях НИИ онкологии ТНИМЦ по данным планарной сцинтиграфии с «^{99m}Tc-пирофосфатом» и КТ ОГК были выявлены описанные ранее очаги в проекции грудного отдела позвоночника (Th VIII, IX) и 5-го ребра справа по срединно-ключичной линии. **Заключение.** Результаты, продемонстрированные в ходе исследования, позволяют рассматривать препарат «^{99m}Tc-ADAPT6» в качестве перспективного трейсера для молекулярной визуализации опухолевых очагов с гиперэкспрессией рецептора Her2/neu у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецептор эпидермального фактора роста Her2/neu, молекулярная визуализация, альтернативные каркасные белки.

EVALUATION OF EXTENT OF BREAST CANCER IN A PATIENT WITH HER2/NEU OVEREXPRESSION USING A RADIOPHARMACEUTICAL BASED ON TECHNETIUM-99M-LABELED TARGET MOLECULES (CASE REPORT)

O.D. Bragina^{1,2}, V.I. Chernov^{1,2}, R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, I.G. Frolova¹, E.A. Dudnikova¹, V.E. Goldberg¹, V.M. Tolmachev^{2,3}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia. E-mail: bragina_od@mail.ru¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

30, Lenina avenue, 634050, Tomsk, Russia²

Uppsala University, Uppsala, Sweden³

7, Dag Hammarskjölds väg, Segerstedthuset, Uppsala, Sweden³

Abstract

Introduction. Overexpression of Her2/neu is detected in 15–20 % of patients with breast cancer and associated with an aggressive form of disease and low overall and disease-free survival rates. Currently, immunohistochemical studies (IHC) and methods of in situ hybridization are used to assess Her2/neu status. One of significant drawbacks of this detection is the impossibility of simultaneous assessment of the receptor status of the primary tumor and metastatic sites. The increasing popularity of radionuclide methods using recombinant proteins as a targeting module have already demonstrated their effectiveness in solving this question at the initial stages of clinical research. **The purpose of this study** is to demonstrate a clinical case of assessing the extent of breast cancer in a patient with overexpression of Her2/neu using a radiopharmaceutical based on targeted protein molecules labeled with technetium-99m. **Description of the clinical case.** A patient diagnosed with stage IIIA right breast cancer (T2N2M0), multicentric growth and metastases in right axillary and subclavian lymph nodes at the diagnostic stage was injected intravenously with ^{99m}Tc-ADAPT6 radiopharmaceutical. The drug was prepared in the Department of Nuclear Medicine of Research Cancer Institute (Tomsk) immediately before its administration. Planar scintigraphy and single-photon emission tomography of the chest organs were performed 2 hours after injection of ^{99m}Tc-ADAPT6 radiopharmaceutical. In addition to the previously described tumors, 3 foci of hyperfixation of the tracer in the projection of the 5th rib on the right along the middle-clavicular line, as well as in the projection of the 8 and 9 thoracic vertebrae (Th VIII, IX) were found. Computed tomography of the chest organs and bone scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate showed no metastases in the 5th rib on the right and Th VIII, IX. Magnetic resonance imaging of the thoracic spine revealed 2 metastatic foci in Th VIII, IX. Planar scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate and CT performed 6 months after injection of ^{99m}Tc-ADAPT6 revealed previously described foci in the projection of the thoracic spine (Th VIII, IX) and 5 ribs on the right along the mid-clavicular line. **Conclusion.** The results demonstrated during the study suggest that ^{99m}Tc-ADAPT6 is a promising tracer for molecular imaging of tumor foci with overexpression of the Her2/neu receptor in breast cancer patients.

Key words: breast cancer, epidermal growth factor receptor Her2/neu, molecular imaging, alternative scaffold proteins.

Актуальность

Рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (Her2/neu) относится к семейству трансмембранных тирозинкиназ EGFR (ErbB1/HER1; ErbB2/Her2; ErbB3/HER3; ErbB4/HER4), а его повышенная экспрессия обнаруживается на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников, желудка, простаты и пр. Особое внимание при этом отводится изучению рака молочной железы (РМЖ), гиперэкспрессия при котором выявляется у 15–20 % больных и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, а также с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Помимо этого, Her2-позитивный статус опухоли является показанием для назначения таргетной терапии, что значительно увеличивает эффективность проводимого лечения [1–4].

В настоящее время для оценки статуса Her2/neu применяются иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для выявления экспрессии рецептора эпидермального роста и методы гибридизации *in situ* для определения амплификации гена Her2: флуоресцентная (FISH-анализ) и хромогенная (CISH-анализ) гибридизация *in situ* [5]. Существенными недостатками использования данных методик являются невозможность одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса с анализом молекулярных характеристик первичного опухолевого узла и метастатических очагов, а также вероятность несоответствия рецепторного статуса первичной опухоли и регионарных и отдаленных метастазов. Так, по данным M. Raica et al., при изучении статуса Her2 в основном опухолевом узле и лимфатических узлах практически в 20 % случаев опухоль в лимфатическом узле имела другой фенотип [6]. Несоответствие статуса Her2 в первичной опухоли и метастатических очагах составило 14,3 % [7], а по результатам N.H. Turner et al., этот показатель достигал 0–34 % [8]. Данный факт имеет особое значение для больных с метастатическим раком молочной железы, у которых заболевание может длиться годами и в большинстве случаев требует нескольких этапов системного лечения, выполнение биопсии метастатического очага при этом может сопровождаться техническими трудностями и развитием осложнений.

В последнее время для диагностики злокачественных образований все большее распространение получают таргетные радионуклидные методы, обладающие высокой специфичностью к различным молекулярным мишеням [9, 10]. В качестве «нацеливающего» модуля при этом активно используется новый класс таргетных молекул, получивших название «альтернативные каркасные белки» (АКБ) и отвечающих всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам [11–13]. Данные протеины имеют меньшие размеры по сравнению с полно-размерным антителом, стабильную структуру [14],

хорошее проникновение в ткани, возможность дополнительной функционализации и экспрессии в бактериальной системе, что обеспечивает низкую стоимость производства [15–17]. Одним из представителей альтернативных каркасных белков являются молекулы ADAPT6, представляющие собой альбумин-связывающие домены стрептококкового протеина G и имеющие небольшие размеры (46–59 аминокислотных остатков, молекулярная масса 5–7 кДа) [18, 19].

Проведенная на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ I фаза клинических исследований молекул ADAPT6, меченных технецием-99m (^{99m}Tc -ADAPT6), для диагностики Her2-позитивного рака молочной железы показала хорошую визуализацию опухоли и всех пораженных лимфатических узлов уже через 2 ч после инъекции препарата, а также высокое соотношение в накоплении исследуемого вещества у больных с Her2-позитивными опухолями молочной железы по сравнению с подгруппой, имеющей отрицательный статус данного маркера ($p < 0,05$) [20, 21].

Целью исследования является демонстрация клинического случая оценки распространенности опухолевого процесса у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu с применением радиофармпрепарата на основе меченных ^{99m}Tc таргетных белковых молекул.

Клинический случай

Пациентка П., 52 лет, поступила на амбулаторное обследование в отделение общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2019 г. с диагнозом рак правой молочной железы IIIA стадии (T2N2M0), мультицентричный рост, метастатическое поражение правых аксиллярных и подключичных лимфатических узлов. Диагноз был подтвержден результатами гистологического и иммуногистохимического исследований основного опухолевого узла и метастатических лимфатических узлов.

При проведении планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) органов грудной клетки с препаратом « ^{99m}Tc -ADAPT6» через 2 ч после внутривенного введения все опухолевые очаги (основной опухолевый узел, аксиллярные и подключичные лимфатические узлы), описанные ранее стандартными диагностическими методами исследования, были визуализированы в указанных анатомических проекциях. Дополнительно были выявлены 3 очага гиперфиксации радиоиндикатора в проекции 5-го ребра справа по срединно-ключичной линии, а также в проекции Th XIII, IX (рис. 1, 2).

Препарат готовился непосредственно перед введением в отделение радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ по трикарбонильной методике с использованием набора «CRS Isolink» (Center for Radiopharmaceutical Sci-

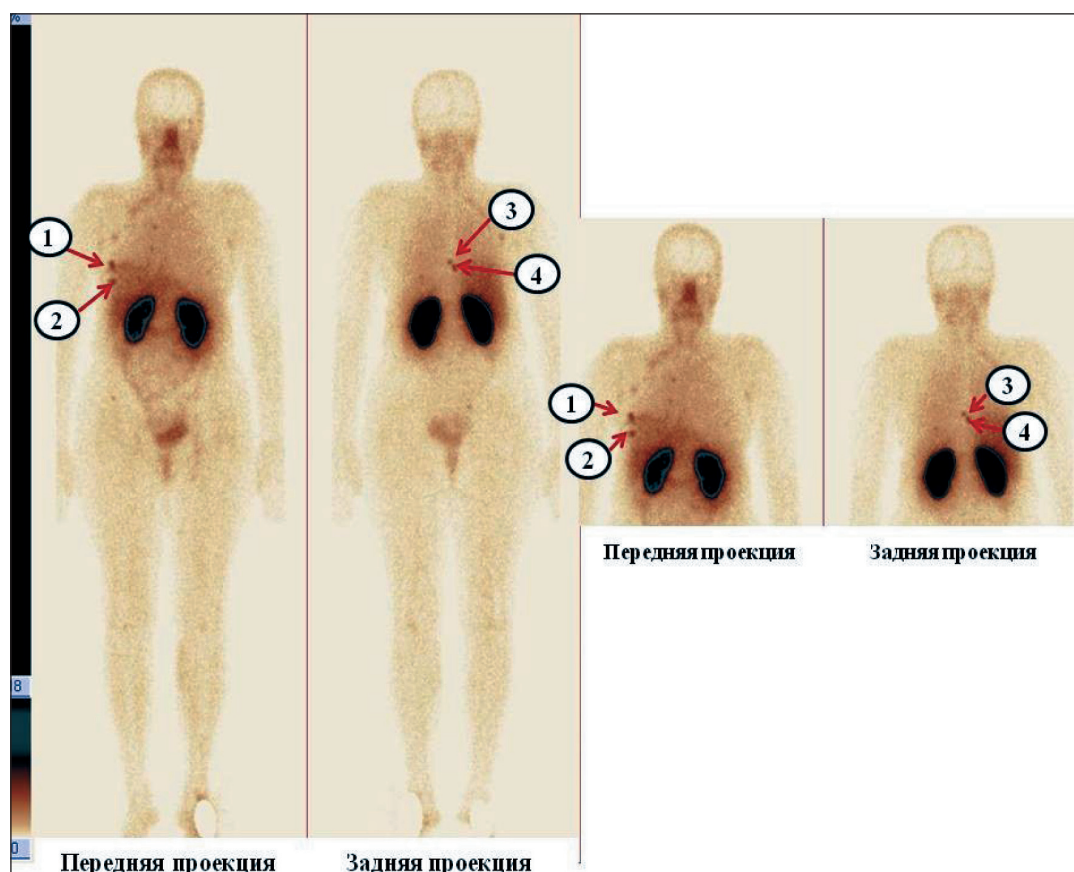


Рис. 1. Данные планарной сцинтиграфии скелета у больной Her2-положительным раком молочной железы через 2 ч после введения препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 (передняя и задняя проекции). По результатам исследования визуализировались несколько очагов патологической гиперфиксации радиоиндикатора в проекции: 1 – первичной опухоли в правой молочной железе; 2 – ребра справа по средне-ключичной линии; 3, 4 – грудного отдела позвоночника (указаны стрелками)

Fig. 1. Data of planar scintigraphy in a patient with Her2-positive breast cancer 2 hours after injection of ^{99m}Tc -ADAPT6 (anterior and posterior projections). According to the results, several pathological sites of radiopharmaceutical hyperfixation were visualized: 1 – primary tumor in the right breast; 2 – ribs on the right along the mid-clavicular line; 3, 4 – thoracic spine (indicated by arrows)

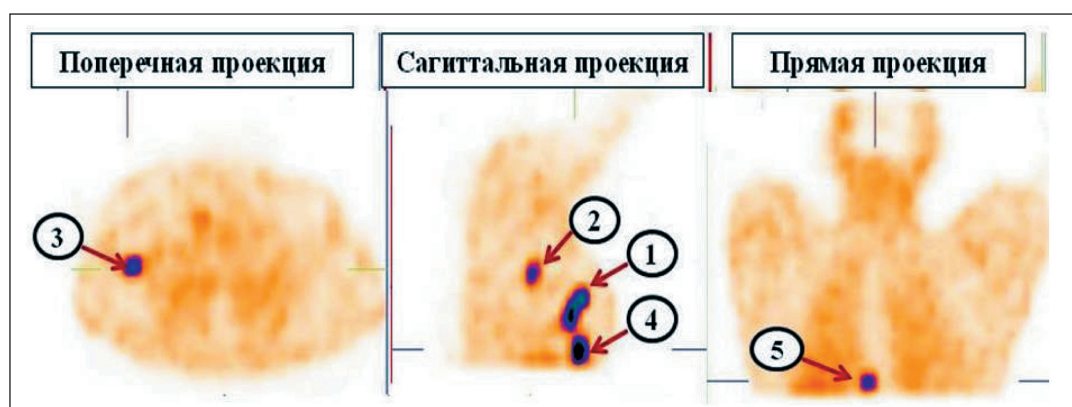


Рис. 2. Данные ОФЭКТ ОГК (поперечная, сагиттальная и прямая проекции) у больной Her2-положительным раком молочной железы через 2 ч после введения препарата ^{99m}Tc -ADAPT6. По результатам исследования определялось несколько очагов гиперфиксации препарата в проекции: 1 – основного опухолевого узла в правой молочной железе; 2 – правых аксиллярных лимфатических узлов; 3 – подключичного лимфатического узла справа; 4–5 ребер справа; 5 – грудных позвонков (указаны стрелками)

Fig. 2. SPECT of thoracic (transverse, sagittal and frontal projections) in a patient with Her2-positive breast cancer 2 hours after ^{99m}Tc -ADAPT6 injection. According to the results, several sites of hyperfixation were determined: 1 – primary tumor in the right breast; 2 – right axillary lymph nodes; 3 – subclavian lymph node on the right; 4–5 edge to the right; 5 – thoracic vertebrae (indicated by arrows)

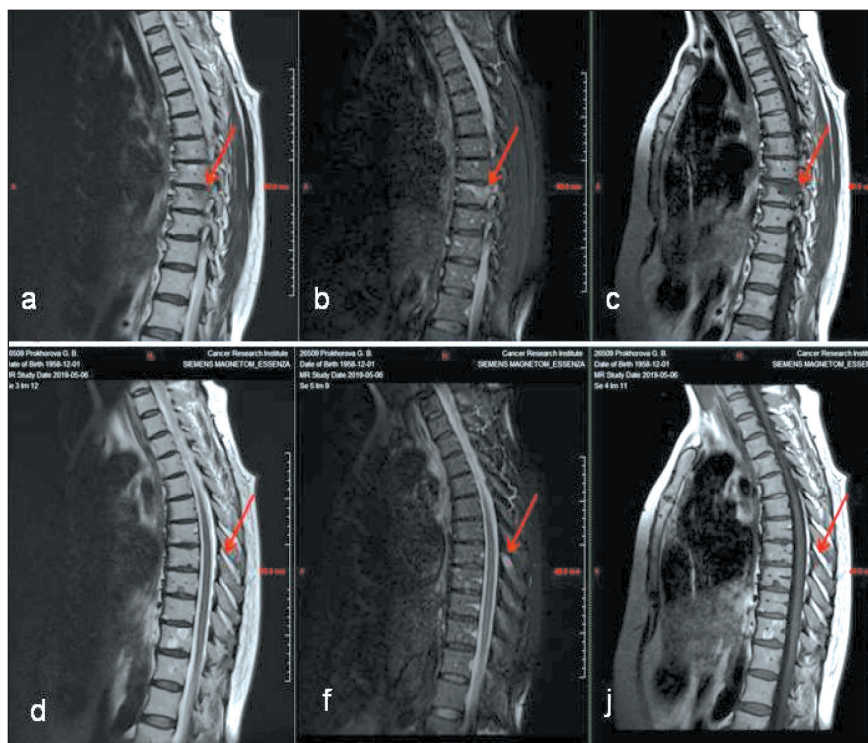


Рис. 3. Результаты МРТ грудного отдела позвоночника больной Her2-позитивным раком молочной железы. T1–VI – с, j; T2–VI – а, d; T2–VI – с подавлением сигнала от жира – b, f. В центральных и задних отделах тела Th IX с переходом на правую дужку определяется гипointенсивный участок с неровными и нечеткими контурами, признаками перифокального отека, диаметром 34×11×11,5 мм на T1–VI и T2–VI, гиперинтенсивный на T2–VI с подавлением жира (а, b, c). Подобный по сигнальной характеристике очаг диаметром 8,5×7 мм визуализируется в остистом отростке Th VIII (d, f, j) (указаны стрелками)

Fig. 3. The results of MRI of the thoracic spine of the Her2-positive breast cancer patient. T1–VI – c, j; T2–VI – a, d; T2–VI – with suppression of the signal from fat – b, f. In the central and posterior parts of the Th IX body with the transition to the right arch, a hypointense area with indistinct contours is determined, signs of perifocal edema, 34×11×11.5 mm in diameter on T1–VI and T2–VI, hyperintense on T2–VI with fat suppression (a, b, c). A lesion similar in signal characteristics with a diameter of 8,5×7 mm is visualized in the spinous process Th VIII (d, f, j) (indicated by arrows)

ence, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария). Сцинтиграфия в режиме «Whole Body» и однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы «Siemens» (Германия) в положении «лежа на спине» через 2 ч после введения. Планарная сцинтиграфия проводилась с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ со скоростью сканирования 12 см/мин. Запись при ОФЭКТ осуществлялась в 32 проекциях (каждая проекция по 30 сек) на матрицу 64×64 пикселя без аппаратного увеличения с полем зрения, в которое входили шея, аксиллярная область и грудная клетка до уровня бифуркации трахеи [20, 21].

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и остеосцинтиграфии с препаратом «^{99m}Tc-пирофосфат» данных за метастатическое поражение 5-го ребра справа и Th VIII, IX получено не было. Основываясь на результатах радиоизотопного исследования, пациентке дополнительно была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного отдела позвоночника, по заключению которой было выявлено 2 метастатических очага в

Th VIII, IX (рис. 3). При анализе полученных данных стадия процесса была изменена на IV (T2N2M1), и для решения вопроса о тактике лечения пациентка была направлена на консультацию в отделение химиотерапии НИИ онкологии ТНИМЦ.

В настоящее время пациентка получает системное лечение, включающее таргетный препарат Трасстузумаб в стандартной дозировке. Через 6 мес после введения препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» при контрольном обследовании в условиях НИИ онкологии ТНИМЦ по данным планарной сцинтиграфии с «^{99m}Tc-пирофосфатом» и КТ ОГК были выявлены описанные ранее очаги в проекции грудного отдела позвоночника (Th VIII, IX) и 5-го ребра справа по срединно-ключичной линии (рис. 4, 5).

Обсуждение

Существующая на сегодняшний день проблема гетерогенности рецепторного статуса первичной опухоли и метастатических очагов у больных РМЖ до сих пор остается нерешенной. Ее важность обусловлена, прежде всего, необходимостью назначения правильного системного лечения у данной категории пациенток для достижения высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости

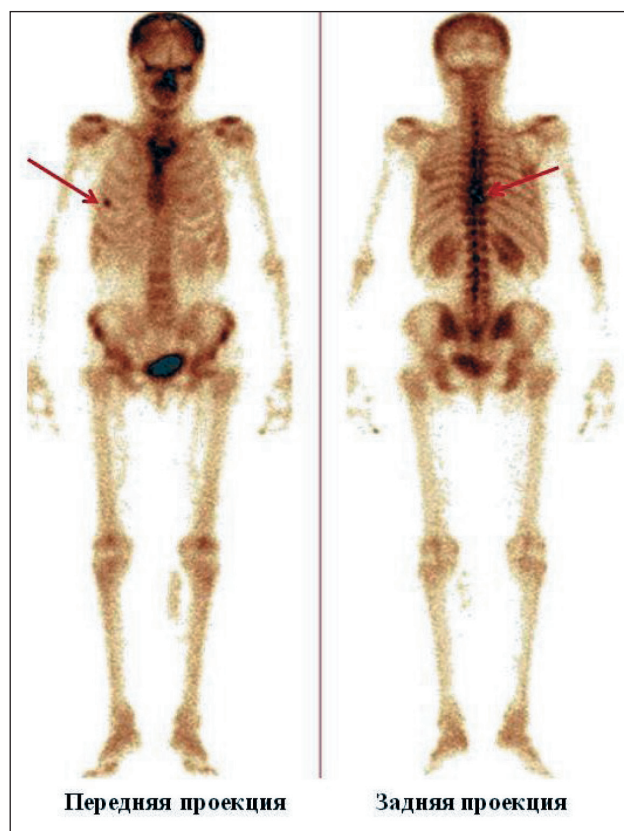


Рис. 4. Данные планарной скintiграфии скелета с ^{99m}Tc -пирофосфатом (передняя и задняя проекции) у больной Her2-позитивным раком молочной железы, выполненные через 6 мес после введения « ^{99m}Tc -ADAPT6». По результатам проведенного исследования в проекции 5-го ребра справа по срединно-ключичной линии и в проекции грудных позвонков визуализируются участки локальной патологической гиперфиксации индикатора высокой интенсивности (указаны стрелками)

Fig. 4. Data of planar scintigraphy with « ^{99m}Tc -pyrophosphate» (anterior and posterior projections) in a patient with Her2-positive breast cancer, performed 6 months after injection of « ^{99m}Tc -ADAPT6». According to the results, areas of local pathological hyperfixation of the high-intensity tracer are visualized in the projection of the 5 rib on the right along the mid-clavicular line and in the projection of the thoracic vertebrae (indicated by arrows)

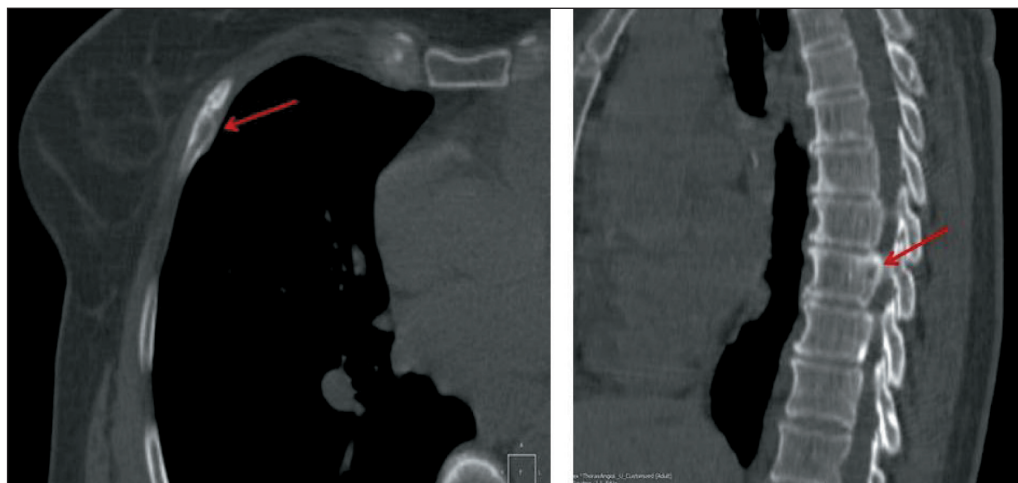


Рис. 5. Данные КТ ОГК больной Her2-позитивным раком молочной железы, выполненные через 6 мес после введения « ^{99m}Tc -ADAPT6». В основании дужки Th IX визуализируется участок повышенной плотности диаметром 10 мм, в правом заднем секторе тела Th VIII определяется участок деструкции диаметром 9×11 мм с разрушением кортикальной пластинки, зоной склероза; в переднем отрезке 5-го ребра справа выявлен участок литической деструкции со вздутием и склерозированными контурами диаметром 6×13 мм

Fig. 5. CT scan data of the patient with Her2-positive breast cancer, performed 6 months after the administration of « ^{99m}Tc -ADAPT6». An area of increased density with a diameter of 10 mm is visualized at the base of the Th IX arch; an area of destruction with a diameter of 9×11 mm with destruction of the cortical plate, a zone of sclerosis are determined in the right posterior sector of the Th VIII body; an area of lytic destruction with swelling and sclerosed contours with a diameter of 6×13 mm is revealed in the anterior segment of the 5th rib on the right

с учетом всех молекулярных особенностей злокачественного процесса. Проводимые в настоящее время радионуклидные исследования с применением адресных белковых молекул уже на начальном этапе продемонстрировали свою эффективность и преимущества в решении поставленной задачи.

Так, например, изучение молекулы аффибоди на базе Уппсальского университета (Швеция), меченной галлием-68 (^{68}Ga -ABY-025) для ПЭТ/КТ и индием-111 (^{111}In -ABY-025) для ОФЭКТ/КТ диагностики метастатического рака молочной железы, продемонстрировало высокое различие между на-

коплением в опухолевой ткани с гиперэкспрессией Her2/neu и низкой экспрессией Her2/neu ($p < 0,05$) [22]. Кроме того, дальнейший анализ с использованием ^{68}Ga -ABY-025 позволил визуализировать метастатические очаги и дифференцировать их по статусу Her2/neu ($p < 0,05$) [23, 24].

Заключение

Проведенные на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ клинические исследования препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6» для диагностики Her2-позитивного рака молочной железы уже на начальных этапах

продемонстрировали высокое накопление меченого протеина в опухолевой ткани основного узла и метастатических лимфатических узлов, а также выявили высокое соотношение опухоль/фон у больных с Her2-позитивными опухолями молочной железы по сравнению с подгруппой, имеющей отрицательный статус данного маркера ($p < 0,05$) [20, 21]. Все это позволяет рассматривать препарат « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6» в качестве перспективного трейсера для молекулярной визуализации опухолевых очагов с гиперэкспрессией рецептора Her2/neu у больных раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Поляновский О.Л., Лебедево Е.Н., Деев С.М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител. Биохимия. 2012; 77 (3): 289–311. [Polyanskii O.L., Lebedenko E.N., Deyev S.M. ERBB oncogenes as targets for monoclonal antibody. Biochemistry. 2012; 77(3): 289–311. (in Russian)].
2. Zavyalova M., Vtorushin S.V., Telegina N., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Bragina O., Denisov E.V., Kaigorodova E.V., Slonimskaya E., Choyzonov E.L., Perelmutter V.M. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. Experimental Oncology. 2016; 38 (2): 122–127.
3. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2014; 2: 46–55. [Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynitseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. Siberian Journal of Oncology. 2014; 2: 46–55. (in Russian)].
4. Babyskhina N., Malinovskaya E., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N., Doroshenko A., Slonimskaya E., Perelmutter V., Cherdynitseva N. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. Med Oncol. 2014 Sep; 31(9): 165. doi: 10.1007/s12032-014-0165-7.
5. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F.; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Nov 1; 31(31): 3997–4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
6. Raica M., Cimpean A.M., Ceausu R.A., Fulga V., Nica C., Rudico L., Saptefrati L. Hormone receptors and HER2 expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: do we need both? Anticancer Res. 2014 Mar; 34(3): 1435–40.
7. Lower E.E., Glass E., Blau R., Harman S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009 Jan; 113(2): 301–6. doi: 10.1007/s10549-008-9931-6.
8. Turner N.H., Di Leo A. HER2 discordance between primary and metastatic breast cancer: assessing the clinical impact. Cancer Treat Rev. 2013 Dec; 39(8): 947–57. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.003.
9. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойзонзов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных образований. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17(1): 220–231. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choyzonov E.L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2018; 17(1): 220–231. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
10. Tolmachev V. Imaging of HER-2 overexpression in tumors for guiding therapy. Curr Pharm Des. 2008; 14(28): 2999–3019. doi: 10.2174/138161208786404290.
11. Tolmachev V., Orlova A., Andersson K. Methods for radiolabelling of monoclonal antibodies. Methods Mol Biol. 2014; 1060: 309–30. doi: 10.1007/978-1-62703-586-6_16.
12. Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F.Y., Sørensen J., Orlova A., Keyaerts M., Tolmachev V. Same-Day Imaging Using Small Proteins: Clinical Experience and Translational Prospects in Oncology. J Nucl Med. 2018 Jun; 59(6): 885–891. doi: 10.2967/jnumed.117.199901.
13. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларкина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(3): 125–133. [Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Larkina M.S. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. Bulletin of Siberian Medicine. 2019; 18(3): 125–133. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133.
14. Azhar A., Ahmad E., Zia Q., Rauf M.A., Owais M., Ashraf G.M. Recent advances in the development of novel protein scaffolds based therapeutics. Int J Biol Macromol. 2017; 102: 630–641. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.04.045.
15. Брагина О.Д., Ларкина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С., Скуридин В.С., Деев С.М., Зельчан Р.В., Булдаков М.А., Подрезова Е.В., Белоусов М.В. Разработка высокоспецифического радиохимического соединения на основе меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her2/neu. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(3): 25–33. [Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Chernov V.I., Yusubov M.S., Skuridin V.S., Deyev S.M., Zelchan R.V., Buldakov M.A., Podrezova E.V., Belousov M.V. Development of highly specific radiochemical compounds based on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(3): 25–33. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-25-33.
16. Vorobyeva A., Schulga A., Kononova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M., Garousi J., Chernov V., Bragina O., Orlova A., Tolmachev V., Deyev S.M. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled DARPin G3. Sci Rep. 2019 Jun 28; 9(1): 9405. doi: 10.1038/s41598-019-45795-8.
17. Nilvebrant J., Åstrand M., Georgieva-Kotseva M., Björnmalm M., Löfblom J., Hober S. Engineering of bispecific affinity proteins with high affinity for ERBB2 and adaptable binding to albumin. PLoS One. 2014 Aug 4; 9(8): e103094. doi: 10.1371/journal.pone.0103094.
18. Garousi J., Lindbo S., Nilvebrant J., Åstrand M., Buijs J., Sandström M., Honarvar H., Orlova A., Tolmachev V., Hober S. ADAPT, a Novel Scaffold Protein-Based Probe for Radionuclide Imaging of Molecular Targets That Are Expressed in Disseminated Cancers. Cancer Res. 2015 Oct 15; 75(20): 4364–71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3497.
19. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., Honarvar H., Orlova A., Hober S., Tolmachev V. Influence of Histidine-Containing Tags on the Biodistribution of ADAPT Scaffold Proteins. Bioconjug Chem. 2016 Mar 16; 27(3): 716–26. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.5b00677.
20. Bragina O., von Witting E., Garousi J., Zelchan R., Sandström M., Orlova A., Medvedeva A., Doroshenko A., Vorobyeva A., Lindbo S., Borin J., Tarabanovskaya N., Sørensen J., Hober S., Chernov V., Tolmachev V. Phase I Study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer. J Nucl Med. 2021 Apr; 62(4): 493–499. doi: 10.2967/jnumed.120.248799.
21. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М., Толмачев В.М. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20(1): 23–30. [Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M., Tolmachev V.M. Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99mlabeled target molecules: the first experience of clinical use. Bulletin of Siberian Medicine. 2021; 20(1): 23–30. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-1-23-30.

22. Sandström M., Lindskog K., Velikyan I., Wennborg A., Feldwisch J., Sandberg D., Tolmachev V., Orlova A., Sörensen J., Carlsson J., Lindman H., Lubberink M. Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Anti-HER2 Affibody Molecule 68Ga-ABY-025 in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2016 Jun; 57(6): 867–71. doi: 10.2967/jnumed.115.169342.

23. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V., Orlova A., Sandström M., Lubberink M., Olofsson H., Carlsson J., Lindman H. Measuring HER2-Receptor Expression In Metastatic Breast Cancer Using [68Ga]ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics.* 2016 Jan 1; 6(2): 262–71. doi: 10.7150/thno.13502.

24. Keyaerts M., Xavier C., Heemskerk J., Devoogdt N., Everaert H., Ackaert C., Vanhoeij M., Duhoux F.P., Gevaert T., Simon P., Schallier D., Fontaine C., Vaneycken I., Vanhove C., De Greve J., Lamote J., Caveliers V., Lahoutte T. Phase I Study of 68Ga-HER2-Nanobody for PET/CT Assessment of HER2 Expression in Breast Carcinoma. *J Nucl Med.* 2016 Jan; 57(1): 27–33. doi: 10.2967/jnumed.115.162024.

Поступила/Received 20.12.2020
Принята в печать/Accepted 01.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Брагина Ольга Дмитриевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Онкотераностика» ТПУ (г. Томск, Россия). E-mail: bragina_od@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: chernov@tnimc.ru. SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Онкотераностика» ТПУ (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: medvedeva@tnimc.ru SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

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. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 7006413170.

Дудникова Екатерина Александровна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8202-8396. Researcher ID (WOS): C-8937-2012. Author ID (Scopus): 57204198959. ORCID: 0000-0002-8218-8515.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

Толмачев Владимир Максимилианович, профессор, руководитель лаборатории иммунологии, генетики и патологии Уппсальского университета (г. Уппсала, Швеция); руководитель Научно-исследовательского центра «Онкотераностика» ТПУ (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): U-3170-2019. Author ID (Scopus): 7006667631. ORCID 0000-0002-6122-1734.

ВКЛАД АВТОРОВ

Брагина Ольга Дмитриевна: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Чернов Владимир Иванович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Зельчан Роман Владимирович: обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Медведева Анна Александровна: обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Фролова Ирина Георгиевна: обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Дудникова Екатерина Александровна: сбор и обработка данных.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: сбор и обработка данных.

Толмачев Владимир Максимилианович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обсуждение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования, соглашение № 075-15-2019-1925 по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga D. Bragina, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher in Oncotheranostics Research Center of the National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). E-mail: bragina_od@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Researcher, Research Centrum for Oncotheranostics, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170.

Ekaterina A. Dudnikova, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8937-2012. Author ID (Scopus): 57204198959. ORCID: 0000-0002-8218-8515.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

Vladimir M. Tolmachev, Professor, Head of the Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University (Uppsala, Sweden); Head of the Oncotheranostics Research Center of the National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): U-3170-2019. Author ID (Scopus): 7006667631. ORCID: 0000-0002-6122-1734.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga D. Bragina: study conception and design, data analysis and interpretation, substantiating the manuscript and reviewing critical intellectual content

Vladimir I. Chernov: study conception and design, data analysis and interpretation, substantiating the manuscript and reviewing critical intellectual content

Roman V. Zelchan: substantiation of the manuscript and review of critical intellectual content.

Anna A. Medvedeva: substantiation of the manuscript and review of critical intellectual content.

Irina G. Frolova: data collection.

Ekaterina A. Dudnikova: data collection.

Viktor E. Goldberg: data collection.

Vladimir M. Tolmachev: study conception and design, data analysis and interpretation, substantiating the manuscript and reviewing critical intellectual content.

Funding

This research was financially supported by the Ministry of Science and Higher education of Russian Federation (grant № 075-15-2019-1925) «Development of target molecules based on scaffold proteins for the diagnosis and therapy of malignant neoplasms: theranostic approach».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Трущук Ю.М., Подолько Д.В., Марченко Е.С., Чекалкин Т.Л., Антипов В.А. Клинический случай повторной реализации репродуктивной функции после радикальной трахелэктомии. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 179–183. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-179-183
For citation: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Trushuk Y.M., Podolko D.V., Marchenko E.S., Cherkalkin T.L., Antipov V.A. Case report of two successful pregnancy outcomes after radical trachelectomy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 179–183. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-179-183

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОВТОРНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЭКТОМИИ

**А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, В.И. Чернов^{1,3}, Ю.М. Трущук²,
Д.В. Подолько², Е.С. Марченко⁴, Т.Л. Чекалкин⁴, В.А. Антипов⁵**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: alacher@list.ru¹
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия³
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru³
НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, г. Томск, Россия⁴
Россия, 634045, г. Томск, ул. 19 Гвардейской Дивизии, 17. E-mail: 89138641814@mail.ru⁴
Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия⁵
Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, 10. E-mail: gkb24@zdrav.mos.ru⁵

Аннотация

Приоритетным направлением современной онкологии является разработка и внедрение органосохраняющих методов лечения у больных репродуктивного возраста. В клиническом наблюдении описан случай повторной успешной реализации репродуктивной функции у больной инвазивным раком шейки матки IB стадии после радикальной трахелэктомии, проведенной лапароскопическим доступом с применением высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Интраоперационно проводилось определение сторожевых лимфатических узлов с использованием инновационного радиофармпрепарата «Алотех» при помощи лапароскопического гамма-сканера «Rad Pointer». Кроме того, во время операции был сформирован запирающий аппарат матки с использованием имплантата с памятью формы из никелида титана. Данный клинический случай показал возможность сохранения матки после родоразрешения путем операции кесарево сечение при отсутствии данных за рецидив опухолевого процесса по результатам интраоперационного морфологического исследования.

Ключевые слова: рак шейки матки, трахелэктомия, имплантат, сторожевые лимфатические узлы, репродуктивная функция.

CASE REPORT OF TWO SUCCESSFUL PREGNANCY OUTCOMES AFTER RADICAL TRACHELECTOMY

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, V.I. Chernov^{1,3}, Y.M. Trushuk¹,
D.V. Podolko², E.S. Marchenko⁴, T.L. Chekalkin⁴, V.A. Antipov⁵

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: alacher@list.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky Trakt Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²
National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia³
30, Lenina Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru³
Research Institute of Medical Materials and Shape-Memory Implants, Tomsk, Russia⁴
19, Gvardeiskoy Divizii Street, 634045-Tomsk, Russia. E-mail: 89138641814@mail.ru⁴
Municipal Clinical Hospital № 24, Moscow Health Department, Moscow, Russia⁵
10, Pistsovaya Street, 127015-Moscow, Russia. E-mail: gkb24@zdrav.mos.ru⁵

Abstract

Currently, the development and implementation of organ-preserving methods for patients of reproductive age are the treatment priorities in modern oncology. We report a case of two successful pregnancy outcomes in a 29-year-old patient with stage IB invasive cervical cancer, who underwent laparoscopic radical trachelectomy using high-tech diagnostic and treatment techniques. Alotech, an innovative radiopharmaceutical, and Rad Pointer laparoscopic gamma scanner were used for intraoperative detection of sentinel lymph nodes. In addition, a uterine obturator was formed during surgery using a titanium nickelide shape memory implant. This case showed the feasibility of preserving the uterus after delivery by caesarean section, with no evidence of tumor recurrence according to the findings of intraoperative morphological examination.

Key words: cervical cancer, trachelectomy, implant, sentinel lymph nodes, reproductive function.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых значимых медицинских и социальных проблем репродуктивного здоровья женщины. По показателям заболеваемости РШМ находится на втором месте после рака молочной железы, а по показателям смертности занимает 3-е место после рака молочной железы и рака легкого [1]. На протяжении жизни женщины риск развития РШМ составляет 1,3 % [2]. По данным отечественной и зарубежной литературы, 5-летняя выживаемость больных РШМ варьирует от 15 до 80 % в зависимости от стадии заболевания [3]. Общая 5-летняя выживаемость при преинвазивном, микроинвазивном и РШМ IA стадии достигает 96–98 %, при IB стадии – 77,1–94,1 %, при II стадии – 56,2–57,4 %, при III стадии – 18,1–42,8 %, при IV стадии – 5,9–21,1 % [4, 5].

Стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности, увеличение частоты встречаемости РШМ у женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования существующих методов лечения. Данный факт доказывает целесообразность внедрения в практическое здравоохранение новых органосохраняющих подходов, способных обеспечить не только высокую онкологическую эффективность лечения, но и полноценную медико-социальную

реабилитацию больных РШМ [6, 7]. Основная задача органосохраняющей хирургии у таких больных состоит в сохранении менструальной и репродуктивной функций без ущерба для радикальности лечения [8, 9].

В отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ накоплен достаточно большой опыт проведения органосохраняющего хирургического лечения у больных инвазивным раком шейки матки репродуктивного возраста. Разработаны новые медицинские технологии с целью улучшения как онкологических, так и репродуктивных показателей. Получены хорошие репродуктивные результаты у пациенток после проведения радикальной трахелэктомии [9, 10].

В данном сообщении мы хотим представить клиническое наблюдение пациентки, у которой после радикальной трахелэктомии репродуктивная функция была реализована дважды с благоприятным исходом.

Больная П., 29 лет, поступила в отделение гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в июне 2015 г. по направлению из женской консультации по месту жительства, где было проведено жидкостное цитологическое исследование и обнаружены комплексы клеток, подозрительные на карциному, ВПЧ-тест положительный. По данным прицельной биопсии шейки матки и стан-

дартного гистологического исследования диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки с инвазией до 7 мм, ИГХ-исследование: Ki67 – 85 %, p16 INK4a – 70 %.

Из анамнеза: менархе с 13 лет, менструации регулярные, умеренные, болезненные. Последние 4 мес до госпитализации отмечала межменструальные мажущие кровянистые выделения, а также болезненность и эпизоды кровомазанья после коитуса. Гинекологический паритет: беременностей – 1, родов – 0, аборт – 1. Эрозия шейки матки выявлена 6 лет назад, лечение не проводилось. Контрацепция барьерная.

При осмотре наружные половые органы сформированы правильно, слизистые покровы чистые, оволосение по женскому типу, влагалище нерожавшей, своды свободные, выражены достаточно, эластичные. Шейка матки увеличена до 4 см, эрозирована, контактно кровоточит, по верхней губе имеются единичные папиллярные разрастания. Тракции за шейку матки умеренно болезненные, выделения из половых путей слизистые, умеренные. Тело матки нормальных размеров, подвижное, безболезненное при пальпации. Область придатков матки справа и слева безболезненная, придатки подвижные. При кольпоскопии граница плотного ацетобелого эпителия полностью визуализировалась, отмечался I тип зоны трансформации, проба Шиллера – в области передней губы маточного зева визуализируются многочисленные участки эпителия с отрицательной реакцией на йод. Генотипирование ВПЧ показало наличие клинически значимой вирусной нагрузки 16 и 45 типов. Опухолевый маркер SCC (антиген плоскоклеточной карциномы) в сыворотке крови – 2,1 нг/мл.

При УЗИ и МРТ выявлено, что матка и придатки нормальных размеров, структура не изменена. М-эхо 5 мм. Шейка матки 46×46×39 мм, зернистого неоднородного характера, в ее толще – единичные анэхогенные жидкостные включения до 3–5 мм, внутренний зев не расширен, цервикальный канал также не расширен. Контуры передней губы неровные, нечеткие, определяются гиперэхогенные линейные штрихи без акустических эффектов. Лимфатические узлы не увеличены.

По настоятельной просьбе женщины было принято решение о проведении органосохраняющего хирургического лечения в объеме лапароскопии, радикальной трахелэктомии с определением сторожевых лимфатических узлов с экспресс цито- и гистологическим исследованием линии резекции и сторожевых лимфатических узлов (СЛУ).

Операция проведена 1.12.2015, определение сторожевых лимфатических узлов проводилось после вскрытия лимфо-васкулярных брюшинных пространств в стандартной последовательности (пузырно-влагалищное, паравезикальное (медialное и латеральное), параректальное (медialное – Okabayashi, латеральное – Latzko),

прямокишечно-влагалищное). Использовался радиофармпрепарат «Алотех», который вводился в дозе 80 МБк за 1 сут до операции в подслизистое пространство шейки матки (патент РФ № 2535614). Для интраоперационной детекции СЛУ использовался лапароскопический гамма-сканер «RadPointer» – система, состоящая из гамма-зонда для измерения локальных концентраций РФП и программного обеспечения. Интраоперационно выявлены сторожевые лимфатические узлы с обеих сторон: справа – в области общей подвздошной артерии, слева – в области внутренней подвздошной артерии. Экспресс-морфологическое исследование показало отсутствие метастатического поражения в СЛУ. Далее выполнена тазовая лимфодиссекция в пределах стандартных границ с резекцией параметриев, туннелированием мочеточников, пересечением шеечной ветви маточной артерии и отсепаровки окружающих тканей от сводов влагалища. После чего отсечена шейка матки на уровне внутреннего зева матки и верхней 1/3 влагалища. При морфологическом исследовании по границе резекции опухолевых клеток не выявлено. Выполнен маточно-влагалищный анастомоз с формированием запирающего аппарата матки с использованием сетчатого имплантата из нити никелида титана, который был проведен через боковое троакарное отверстие. Имплантат моделировался по месту установки от нижнего сегмента матки до верхней трети влагалища. С целью первичной иммобилизации имплантат фиксирован отдельными швами по периметру (патент РФ № 2521848, патент РФ № 2661077).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение по операционному материалу: плоскоклеточный рак с инвазией 8 мм, распространенность 9 мм, хронический цервицит в стадии обострения, без опухолевых эмболов. В лимфатических узлах опухолевые клетки не обнаружены. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение 1 раз в 3 мес в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ.

При контрольном обследовании через 6 мес после операции, при цитологическом исследовании зоны анастомоза опухолевые клетки не обнаружены. При УЗИ органов малого таза было выявлено плодное яйцо в полости матки, по фетометрии беременность 7–8 нед. Проведена консультация акушера-гинеколога с последующим наблюдением и ведением беременности на базе областного перинатального центра. В сроке 29⁺³ нед пациентка госпитализирована в отделение патологии беременных для динамического наблюдения и подготовки к родоразрешению. За время наблюдения неоднократно проводились УЗИ органов малого таза, КТГ плода: длина сформированного аппарата матки составила 1,7 см, данных за несостоятельность анастомоза нет. В сроке 38⁺³ нед проведено

плановое родоразрешение путем операции кесарево сечение, родился мальчик, весом 3150 г, 8–9 баллов по шкале Апгар. При ревизии органов малого таза какой-либо патологии и дефекты анастомоза не выявлены. Интраоперационно проведено контрольное цитологическое исследование из зоны анастомоза и забор смывов из брюшной полости. Данных за опухолевый процесс не получено. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Далее пациентка регулярно наблюдалась в течение 2 лет, данные за рецидив не отмечались. Контрацепция не использовалась. Через 2 года после первых родов (38 мес после органосохраняющего лечения) была вновь выявлена беременность в малом сроке. Беременность, как и предыдущая, протекала без осложнений. Плановое оперативное родоразрешение проведено в сроке 38⁺³ нед, без осложнений. Родилась доношенная девочка, вес при рождении 3200 г, по шкале Апгар 7–8 баллов.

В настоящее время оба ребенка живы, растут и развиваются согласно возрасту. Данных за рецидив рака шейки матки не отмечается.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hurria A., Levit L.A., Dale W., Mohile S.G., Muss H.B., Fehrenbacher L., Magnuson A., Lichtman S.M., Bruinooge S.S., Soto-Perez-de-Celis E., Tew W.P., Postow M.A., Cohen H.J.; American Society of Clinical Oncology. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10; 33(32): 3826–33. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0319.
2. Department of Economic and Social Affairs Population Division. Concise Report on the World Population Situation in 2014. New York: United Nations, 2014. 38 p.
3. Население России до 2030 г.: демографические и функциональные прогнозы [Интернет]. URL: http://www.demoscope.ru/weekly/wni/ns_09/acrobat/glava6.pdf (дата обращения: 15.12.2016). [The population of Russia to 2030: demographic and functional projections [Internet]. URL: http://www.demoscope.ru/weekly/wni/ns_09/acrobat/glava6.pdf (cited 15.12.2016). (in Russian)].
4. Robova H., Rob L., Halaska M.J., Pluta M., Skapa P. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? *Curr Oncol Rep*. 2015; 17(5): 446. doi: 10.1007/s11912-015-0446-0.
5. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органо-сохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 2: 72–78. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Krasilnikov S.E. Organ-Preserving treatment for invasive cervical cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 2: 72–78. (in Russian)].
6. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии. *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 103–107. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S.,

Заключение

Клиническое наблюдение представляется интересным ввиду того, что нами впервые наблюдалось повторное наступление беременности и успешное родоразрешение после радикальной трахелэктомии. При этом следует отметить хороший как онкологический, так и репродуктивный результат. На наш взгляд, это связано сразу с несколькими причинами: применением менее травматичного лапароскопического доступа при оперативном вмешательстве, достаточно высокой эффективностью использования имплантата с памятью формы из никелида титана, позволившего сформировать запирающий аппарат матки и укрепить маточно-влагалищный анастомоз, что способствовало вынашиванию беременности до доношенного срока. Также данный клинический случай показал возможность сохранения матки после родоразрешения путем операции кесарево сечение при отсутствии данных за рецидив опухолевого процесса по результатам интраоперационного морфологического исследования.

Shevchuk A.S. Functional and anatomic rehabilitation after radical abdominal trachelectomy. *Problems of reproduction*. 2010; 1: 103–107. (in Russian)].

7. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016 Oct 21; 3: 9. doi: 10.1186/s40661-016-0030-9.

8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Ляпунов А.Ю. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии*. 2016; 62(6): 807–111. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Yu. Optimization of approaches to choosing the volume of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of research of sentinel lymph nodes). *Problems in Oncology*. 2016; 62(6): 807–111. (in Russian)].

9. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия: технические аспекты. *Вопросы онкологии*. 2010; 56(1): 36–42. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S., Shevchuk A.S. Functional and anatomic rehabilitation after radical abdominal trachelectomy. *Problems in Oncology*. 2010; 56(1): 36–42. (in Russian)].

10. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 3: 28–33. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Yu., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Determination of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of cervical cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 3: 28–33. (in Russian)].

Поступила/Received 01.02.2021
Принята в печать/Accepted 11.05.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Трущук Юлия Михайловна, врач-онколог отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Подолько Данил Владиславович, врач-ординатор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Марченко Екатерина Сергеевна, кандидат физико-технических наук, старший научный сотрудник, НИИ медицинских имплантатов (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4615-5270. Researcher ID (WOS): E-9914-2017. Author ID (Scopus): 24832211500.

Чекалкин Тимофей Леонидович, кандидат физико-технических наук, старший научный сотрудник, НИИ медицинских имплантатов (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4615-5270.

Антипов Виталий Александрович, доктор медицинских наук, директор ООО «ВИТА КЛИНИК» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 7005104470. ORCID: 0000-0003-3522-4920.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чернышова Алена Леонидовна: сбор и обработка данных, написание статьи.

Коломиец Лариса Александровна: разработка концепции, написание статьи.

Чернов Владимир Иванович: сбор и обработка данных.

Трущук Юлия Михайловна: сбор и обработка данных.

Подолько Данил Владиславович: сбор и обработка данных.

Марченко Екатерина Сергеевна: сбор и обработка данных.

Чекалкин Тимофей Леонидович: сбор и обработка данных.

Антипов Виталий Александрович: разработка концепции, написание статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alyena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Yulia M. Trushchuk, MD, Oncologist, Department of Gynecology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Danil V. Podolko, MD, Resident physician of the Department of Oncology of the Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Ekaterina S. Marchenko, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Medical Materials and Shape-Memory Implants (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4615-5270. Researcher ID (WOS): E-9914-2017. Author ID (Scopus): 24832211500.

Timofei L. Chekalkin, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Medical Materials and Shape-Memory Implants (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4615-5270.

Vitaly A. Antipov, MD, DSc, Head of Department of Female Reproductive System, Municipal Clinical Hospital №24 (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005104470. ORCID: 0000-0003-3522.

ABOUT THE AUTHORS

Alyena L. Chernyshova: data collection and analysis, writing of the article.

Larisa A. Kolomiets: study conception, article design.

Vladimir I. Chernov: data collection and analysts.

Yulia M. Trushchuk: data collection and analysts.

Danil V. Podolko: data collection and analysts.

Ekaterina S. Marchenko: data collection and analysts.

Timofei L. Chekalkin: data collection and analysts.

Vitaly A. Antipov: study conception, writing of the article.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Владимир Михайлович Перельмутер удостоен почетного звания
«Заслуженный деятель науки Российской Федерации»
(Указ Президента Российской Федерации № 488 от 24.08.2021)**



Владимир Михайлович Перельмутер – доктор медицинских наук, профессор, является крупным специалистом в области онкологии и патологической анатомии. Основное направление его научных исследований – изучение механизмов метастазирования, инвазивного роста при злокачественных новообразованиях и места в этих процессах морфофункциональной гетерогенности опухолей и воспалительного микроокружения. Профессором В.М. Перельмутером получены новые фундаментальные данные, положенные в основу разработки новых технологий морфологической и молекулярной диагностики опухолей с целью повышения эффективности лечения.

Более 25 лет Владимир Михайлович Перельмутер работал заведующим кафедрой патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета (1987–2012 гг.) и являлся профессором-консультантом этой кафедры (2012–2019 гг.).

В.М. Перельмутер сформировал в НИИ онкологии одно из первых в России отделение общей и молекулярной патологии, успешно объединив морфологические и молекулярные методы диагностики. Профессора В.М. Перельмутера отличают широкие научные интересы в области изучения механизмов адаптогенеза, роли системы иммунитета в формировании ответа на патогенные факторы различной природы. В цикле работ по изучению иммунологических механизмов развития инфекционных процессов, влияния техногенных воздействий В.М. Перельмутером экспериментально доказан феномен морфофункциональной асимметрии тимико-адреналовой системы. Эти исследования внесли важный вклад в понимание

фундаментальных закономерностей адаптации к воздействиям биологической и техногенной природы, вовлечения в нее иммунной системы и тимико-адреналового звена и открыли возможности фармакологической регуляции адаптационного процесса.

Еще в 1980–90-е годы профессор В.М. Перельмутер в своих публикациях предвосхитил многие постулаты, о которых заявляют современные онкологи: концепцию преметастатических ниш, феномен гетерогенности опухоли. Совместно с коллегами им создана инновационная исследовательская платформа для разработки предиктивных и прогностических критериев рака молочной железы на основе оценки клонально-инвазивной архитектоники опухоли, предложена модель инвазии рака молочной железы на примере внутриопухолевой морфологической гетерогенности, описаны ее молекулярные и клеточные регуляторы и выделены опухолевые структуры, ассоциированные с прогнозом заболевания и ответом на неоадьювантную химиотерапию, выявлены перспективные терапевтические мишени для профилактики метастазирования. Результаты проведенных исследований открыли перспективу нового направления терапии в современной онкологии, первостепенной целью которой является предупреждение развития клинически значимых гематогенных метастазов. Значимость научных разработок подтверждена грантами РНФ, РФФИ, Президента РФ, Федеральной целевой программы РФ «Исследования и разработки», стипендиями Президента РФ и Правительства РФ.

Профессор В.М. Перельмутер также внес огромный вклад и в практическое здравоохране-

ние. В руководимом им отделении в клиническую практику внедрены самые современные технологии клеточной и молекулярной диагностики, в том числе одним из первых в регионе Сибири и Дальнего Востока здесь стал применяться новый метод – иммуногистохимическое исследование. Постоянное совершенствование методов диагностики, оснащение высокотехнологичным оборудованием, участие в российских и зарубежных программах по молекулярной диагностике, трансляция полученных в отделении новых знаний в клинику – все это позволило организовать диагностическую работу на мировом уровне.

Под руководством профессора В.М. Перельмутера защищены 5 докторских и 14 кандидатских диссертаций. Он является автором 392 научных публикаций, в их числе 4 монографии, 54 патента, 21 методическое пособие для преподавания патологической анатомии в вузе, утвержденное

Министерством здравоохранения Российской Федерации, 6 новых медицинских технологий. Является членом диссертационного совета по онкологии по защите докторских диссертаций при Томском НИМЦ, членом научных комитетов по организации и проведению российских и международных конференций.

За большие достижения в научной деятельности и личный вклад в развитие практического здравоохранения В.М. Перельмутер награжден юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), почетной грамотой Администрации Томской области (2006, 2012), почетной грамотой города Томска (2009), благодарственным письмом полномочного представителя Президента Российской Федерации в Сибирском федеральном округе (2014). В 2016 году стал лауреатом премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры.

Сотрудники НИИ онкологии Томского НИМЦ и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Владимира Михайловича Перельмутера с присвоением почетного звания и желают ему сохранить на долгие годы крепкое здоровье и увлеченность научным поиском.

**Ирина Георгиевна Фролова удостоена
почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации»
(Указ Президента Российской Федерации № 195 от 06.04.2021)**



Ирина Георгиевна Фролова – врач-рентгенолог высшей категории, профессор, доктор медицинских наук, крупный специалист в области лучевой диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований различной локализации. На протяжении 30 лет активно и плодотворно занимается клинической и научной деятельностью в НИИ онкологии Томского НИМЦ, пройдя путь от врача, научного работника до заведующей отделением лучевой диагностики.

Под руководством И.Г. Фроловой проводятся исследования по возможности использования сонографии и эластографии в выявлении первичных опухолей молочной железы, мягких тканей, желудка с оценкой характера поражения лимфоузлов и их взаимосвязи с сосудистыми структурами. В результате проведенных исследований оптимизированные протоколы МРТ исследования щитовидной железы, органов малого таза, обеспечивающие получение изображений с высоким тканевым и пространственным разрешением, были внедрены в работу онкологических диспансеров Сибири и Дальнего Востока.

Профессор И.Г. Фролова внесла существенный вклад в разработку и внедрение в клиническую практику эффективных алгоритмов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием современных технологий визуализации. Проведенные исследования по уточняющей диагностике рака легкого с применением КТ-ангиографии позволили существенно повысить эффективность диагностического процесса, сократить его сроки в дооперационном периоде, уменьшить число повторных дорогостоящих исследований за счет рационального использования диагностических

методов, уточнить показания к хирургическому лечению. Результатом этих исследований стало издание двух атласов – «Компьютерная томография рака легких и заболеваний органов дыхания» (1999) и «Компьютерная томография в дифференциальной диагностике заболеваний средостения» (2009).

Будучи высококвалифицированным, добросовестным и отзывчивым специалистом, профессор Ирина Георгиевна Фролова постоянно оказывает консультативную помощь молодым коллегам, активно участвует в обучении студентов, клинических ординаторов, врачей-рентгенологов, а также в подготовке научно-медицинских кадров высшей квалификации. Ее разработки по ранней диагностике, оценке эффективности лечения злокачественных новообразований используются при обучении студентов медицинских вузов (Томск, Новосибирск, Красноярск, Хабаровск). Под руководством И.Г. Фроловой подготовлено 11 кандидатов медицинских наук, 1 доктор наук. Она является автором 350 печатных трудов, в том числе 3 монографий и 12 патентов. Ирина Георгиевна является ведущим специалистом диагностического центра НИИ онкологии, на базе которого в течение 20 лет прошли маммографическое обследование более 150 тысяч женщин г. Томска, Томской области, Сибири и Дальнего Востока.

И.Г. Фролова принимает активное участие в научно-организационной работе, является секретарем диссертационного совета по онкологии по защите докторских диссертаций при Томском НИМЦ РАН и членом диссертационного совета по лучевой диагностике, членом профильной комиссии по лучевой диагностике Экспертного совета Минздрава России, членом общества торакальной радиологии

России, общества интервенционных онкорadiологов, членом Европейского и Российского обществ радиологов. Является членом редакционной коллегии «Сибирского онкологического журнала», редакционного совета «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия».

Профессор И.Г. Фролова имеет грант регионального благотворительного фонда содействия отечественной медицине при Президиуме РАМН

(2004). За большой вклад в здравоохранение Ирина Георгиевна награждена почетной грамотой Пленума Правления Всероссийского научного общества рентгенологов (1990), юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), почетной грамотой Департамента здравоохранения Томской области (2007). В 2017 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН».

Сотрудники НИИ онкологии Томского НИМЦ и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» с глубоким уважением поздравляют Ирину Георгиевну Фролову с присвоением почетного звания и желают крепкого здоровья и творческих успехов.