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.

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 ПИ № 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 ВИНИТИ, 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:

Дата выхода 30.12.2021 г.
Формат 60x84 1/8.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 21,5; усл. печ. л. 20,0; уч.-изд. л. 21,2.
Тираж 1000 экз. Заказ 148. 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, № 6 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. Москва, Россия)*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
А.В.Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*
Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
И.В.Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
В.В. Старинский, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
Ж.А.Старцева, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Ткачук, *академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
С.А. Тюляндин, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.В. Удут, *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. Кжышковска, *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)*

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 20, № 6 2021

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

Address of the Editorial Office:
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Editorial Board of Siberian Journal of Oncology
5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia
tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
fax: +7 (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

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

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

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

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

Printed: 30.12.2021
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

Editor-in-Chief :
E.L. Choynzonov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
Associate Editors:
V.E. Goldberg, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
N.V. Cherdyntseva, *PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
Executive Editors:
S.G. Afanasyev, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
I.V. Kondakova, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

Editorial Board:
L.A. Ashrafyan, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
L.M. Bershtein, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*
M.I. Davydov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
E.V. Denisov, *PhD (Tomsk, Russia)*
D.G. Zaridze, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
E.N. Imyanitov, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)*
A.D. Kaprin, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
L.A. Kolomiets, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
M.A. Krasilnikov, *PhD, Professor (Moscow, Russia)*
A.V. Lisitsa, *PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
N.V. Litvyakov, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
L.N. Lyubchenko, *MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)*
V.M. Moiseenko, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*
S.A. Nekrylov, *PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
V.A. Novikov, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
I.N. Odintsova, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
V.M. Perelmuter, *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

НОВОГОДНЕЕ ПОЗДРАВЛЕНИЕ ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 5

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ковригин А.О., Лубенников В.А., Колядо И.Б., Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Алтайского края, находившегося в зоне влияния Семипалатинского полигона при проведении первого испытания, в отдаленном периоде 7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеенко В.А., Невольских А.А., Бродский А.Р., Зибиров Р.Ф., Орехов И.А., Почуев Т.П., Михалёва Ю.Ю., Березовская Т.П., Мялина С.А., Петров Л.О., Иванов С.А. Трансанальная эндоскопическая микрохирургия в лечении больных с доброкачественными новообразованиями и ранним раком прямой кишки 13

Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Августинович А.В., Фролова И.Г., Усова А.В., Черемисина О.В., Спирина Л.В. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки 23

Зырянов А.В., Суриков А.С., Кельн А.А., Пономарев А.В., Собенин В.Г. Значение оперативного доступа при проведении простатэктомии у пациентов с аномальной анатомией предстательной железы 32

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сметанникова Н.А., Абдурашитов М.А., Акишев А.Г., Поздняков П.И., Дубинин Е.В., Карпов А.Б., Вихлянов И.В., Никитин М.К., Солдатова С.М., Нетесова Н.А. Применение GLAD-ПЦР-анализа для изучения метилирования ДНК в регуляторных областях генов-онкосупрессоров при раке молочной железы 41

Мацко Д.Е.*, Мацко М.В., Бакшеева А.О., Имянитов Е.Н., Улитин А.Ю., Моисеенко В.М., Шелехова К.В., Волков Н.М., Иевлева А.Г., Тюрин В.И., Скляр С.С., Зрелов А.А., Морозова А.С. Внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность в астроцитомах разной степени злокачественности в материале от первой операции 55

Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Якубова Д.Ю., Черярина Н.Д., Меньшенина А.П., Вереникина Е.В., Адамян М.Л. Уровень белка He-4 и VEGF-A в первичной опухоли и метастазах рака яичников при инициальной химиотерапии препаратами платины 69

Муразов Я.Г., Семенов А.Л., Сенчик К.Ю., Нюганен А.О., Артемьева А.С., Беляев А.М. Оценка противоопухолевой активности локальной внутрибрюшинной гипертермии на модели распространенной high-grade карциномы яичника у крыс 78

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.А., Гельфанд И.М., Орлова И.В., Ахундов А.А. Микрохирургическая реконструкция основания черепа и средней зоны лица после орбито-максиллярных резекций по поводу злокачественных опухолей 88

Важенин А.В., Циринг Д.А., Мироненко М.Н., Пономарева И.В., Евстафеева Е.А. Рак молочной железы: роль психологической помощи в эффективности лечения 96

ОБЗОРЫ

Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Цыганов М.М., Левонян Л.В., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К. Рак желудка: современные подходы и перспективы лечения при канцероматозе брюшины (Литературный обзор) 104

Халирахманов А.Ф., Шарафеев А.З., Гатиятуллина Г.Д., Зинченко С.В., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А. Сердечная недостаточность у онкологических пациентов 114

Кечин А.А., Андриянова А.И., Филипенко М.Л. Структурные перестройки генов *NTRK*: характеристика, методы детекции и таргетная терапия онкологических заболеваний 120

Гарипов К.А., Афанасьева З.А., Абрамова З.И. О роли аутофагии в прогрессировании дифференцированного рака щитовидной железы (обзор литературы) .....

Кит О.И., Жукова Г.В., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Лукбанова Е.А. Гуманизированные животные как модели экспериментальной онкологии (обзор литературы) 141

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Александрова Т.Н., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н., Прядезникова А.М., Санникова А.Н., Парфенова С.Н., Соловьева И.Е., Терехова Л.Д., Григорьев Г.И. Клинический случай успешного лечения инфекции COVID-19 в дебюте В-клеточного острого лимфобластного лейкоза 151

Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Низолин Д.В., Митрофанова Л.Б., Примак Н.А., Годанюк Д.С., Курносов И.А. Сегментарный нейрофиброматоз с компрессией спинного мозга на шейном уровне. Обзор литературы и случай из практики 158

Гервас П.А., Молоков А.Ю., Зарубин А.А., Пономарева А.А., Бабышкина Н.Н., Белявская В.А., Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Новая мутация в гене TP53 ассоциированная с наследственным раком молочной железы у молодой пациентки тувинской национальности. (на англ. языке) 164

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора С.А. Величко 171

CONTENTS

New year message from the editor-in-chief 6

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Kovrigin A.O., Lubennikov V.A., Kolyado I.B., Vikhlyanov I.V., Lazarev A.F., Shoikhet Ya.N. Estimation of cancer incidence in the male population of the Altai Krai affected by the Semipalatinsk nuclear test 7

CLINICAL STUDIES

Avdeenko V.A., Nevolskikh A.A., Brodsky A.R., Zibirov R.F., Orehov I.A., Pochuev T.P., Mihaleva Yu.Yu., Berezovskaya T.P., Myalina S.A., Petrov L.O., Ivanov S.A. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of patients with benign rectal tumors and early rectal cancer 13

Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Kostromitsky D.N., Avgustinovich A.V., Frolova I.G., Usova A.V., Cheremisina O.V., Spirina L.V. Short-term outcomes of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal cancer 23

Zyryanov A.V., Surikov A.S., Keln A.A., Ponomarev A.V., Sobenin V.G. The importance of surgical access in the treatment of patients with prostate cancer and abnormal prostate anatomy 32

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Smetannikova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Pozdnyakov P.I., Dubinin E.V., Karpov A.B., Vihlyanov I.V., Nikitin M.K., Soldatova S.M., Netesova N.A. GLAD-PCR assay of DNA methylation sites in regulatory regions of some tumor-suppressor genes in breast cancer 41

***Matsko D.E.*, Matsko M.V., Baksheeva A.O., Imyanitov E.N., Ulitin A.Yu., Moiseenko V.M., Shelekhova K.V., Volkov N.M., Ievleva A.G., Tiurin V.I., Sklyar S.S., Zrelov A.A., Morozova A.S.** Intratumor morphologic and molecular genetic heterogeneity in astrocytomas of different grade of malignancy in the material from the first operation 55

Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Yakubova D.Yu., Cheryarina N.D., Menshenina A.P., Verenikina E.V., Adamyan M.L. Influence of initial platinum-based chemotherapy on levels of He-4 protein and VEGF-A in primary tumors and metastases from ovarian cancer 69

Murazov Ia.G., Semenov A.L., Senchik K.Yu., Niuganen A.O., Artemyeva A.S., Belyaev A.M. Evaluation of the antitumour activity of local intraperitoneal hyperthermia in a model of advanced high-grade ovarian carcinoma in rats .. 78

PRACTICE OF ONCOLOGY

Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.A., Gelfand I.M., Orlova I.V., Akhundov A.A. Microsurgical reconstruction of the skull base and midface after orbitomaxillary resections for malignant tumors 88

Vazhenin A.V., Tsiring D.A., Mironchenko M.N., Ponomareva I.V., Evstafeyeva E.A. Breast cancer: role of psychological support and the effectiveness of treatment 96

REVIEWS

Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Litvyakov N.V., Popova N.O., Tsyganov M.M., Levonyan L.V., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K. Gastric cancer: modern approaches and prospects of treatment for peritoneal carcinomatosis (Literature review) 104

Khalirakhmanov A.F., Sharafeev A.Z., Gatuyatullina G.D., Zinchenko S.V., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A. Heart failure in cancer patients 114

Kechin A.A., Andriyanova A.I., Filipenko M.L. Structural rearrangements of *NTRK* genes: characteristics, methods of detection and targeted therapy for cancer 120

Garipov K.A., Afanaseva Z.A., Abramova Z.I. On the role of autophagy in the progression of differentiated thyroid cancer (Literature review) .....

Kit O.I., Zhukova G.V., Maximov A.Yu., Goncharova A.S., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Lukbanova E.A. Humanized animals as models of experimental oncology (Review) 141

CASE REPORTS

Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Yadrikhinskaya V.N., Pryadeznikova A.M., Sannikova A.N., Parfenova S.N., Solovieva I.E., Terekhova L.D., Grigoriev G.I. Clinical case of successful treatment of COVID-19 infection manifested with B-cell acute lymphoblastic leukemia 151

Gulyaev D.A., Belov I.Yu., Nizolin D.V., Mitrofanova L.B., Primak N.A., Godanyuk D.S., Kurnosov I.A. Segmental neurofibromatosis with compression of the spinal cord at the cervical level. Literature review and case report 158

Gervas P.A., Molokov A.Yu., Zarubin A.A., Ponomareva A.A., Babyshkina N.N., Belyavskaya V.A., Pisareva L.F., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V. New mutation of the TP53 gene associated with the hereditary breast cancer in a young tuvinian woman (in English) 164

NECROLOGUE

In memory of prof. S.A. Velichko 171



Дорогие друзья, коллеги!

Поздравляем вас с наступающим Новым годом! Провожая год уходящий и в канун наступающего Нового года принято подводить итоги и строить планы на будущее. Прошедший год способствовал укреплению позиции нашего журнала, росту его популярности и влияния, об этом говорят возросшие импакт-факторы в наукометрических базах цитирования. На страницах «Сибирского онкологического журнала» мы старались отражать современные тенденции и привлекать внимание коллег к актуальным проблемам и поиску их решений.

Мы сердечно благодарим всех, кто принимал участие в создании номеров «Сибирского онкологического журнала». Редакция прекрасно понимает, что успех издания в первую очередь зависит от авторов, рецензентов, редакционной коллегии. Редакция благодарна всем авторам, доверившим нам свои рукописи для публикации. Многие молодые ученые получили путевку в научную жизнь, публикуя в «Сибирском онкологическом журнале» результаты своих исследований. Редакция гордится участием на страницах журнала известных ученых, а также прекрасно разбирающихся в своем деле практических врачей. За прошедший год значительно расширилась география поступивших статей. Пятая часть портфеля – это статьи на английском языке из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Мы рады, что вы были с нами в 2021 году, и надеемся, что будем вместе в наступающем! Мы верим, что будем повышать научный уровень журнала, расширять авторский актив, повышать цитируемость статей, использовать новейшие технологии выпуска журнала.

Пусть Новый год наполнит вашу жизнь светлыми и радостными событиями, оправдает надежды и принесет успех! Счастья вам и вашим семьям! Гармонии и любви!

С наилучшими пожеланиями,
главный редактор
«Сибирского онкологического журнала»,
академик РАН, профессор



Е.Л. Чойнзонов



Dear friends and colleagues,

Seeing off the outgoing year and on the eve of the coming New Year, it is customary to take stock and make plans for the future. The past year has contributed to the strengthening of the position of our journal, the growth of its popularity and influence, as evidenced by the increased impact factors in scientometric citation bases. On the pages of Siberian Journal of Oncology, we tried to reflect current trends and attract the attention of oncologists to urgent problems and the search for their solutions.

We sincerely thank everyone who took part in the creation of high-quality issues of Siberian Journal of Oncology. The editors are well aware that the success of the publication primarily depends on the authors, reviewers, and the editorial board. The editors are grateful to all authors who entrusted them with their manuscripts for publication in the journal. Many young scientists got a start in scientific life by publishing the results of their promising scientific research in Siberian Journal of Oncology. The editors are proud of the participation on the pages of the journal of our famous scientists, as well as practitioners who are well versed in their field. Over the past year, the geography of the articles received has significantly expanded. The fifth part of the portfolio consists of articles in English from the countries of near and far abroad.

We are pleased that you were with us in 2021 and we hope that we will be together in the coming year! We believe that in the future we will improve the scientific level of the journal, expand the author's asset, increase the citation rate of articles, and use the latest technologies for publishing the journal.

May the New Year fill your life with bright and joyful events, meet expectations and bring success! Happiness to you and your families!

With best wishes,
Editor-in-chief of
Siberian Journal of Oncology,
prof. E.L. Choynzonov

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-7-12
УДК 616-006.04-055.1(571.15)

Для цитирования: *Ковригин А.О., Лубенников В.А., Колядо И.Б., Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н.* Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Алтайского края, находившегося в зоне влияния Семипалатинского полигона при проведении первого испытания, в отдаленном периоде. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 7–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-7-12
For citation: *Kovrigin A.O., Lubennikov V.A., Kolyado I.B., Vikhlyanov I.V., Lazarev A.F., Shoikhet Ya.N.* Estimation of cancer incidence in the male population of the Altai Krai affected by the Semipalatinsk nuclear test. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 7–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-7-12

ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АЛТАЙСКОГО КРАЯ, НАХОДИВШЕГОСЯ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ СЕМИПАЛАТИНСКОГО ПОЛИГОНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВОГО ИСПЫТАНИЯ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

А.О. Ковригин[1], В.А. Лубенников[2], И.Б. Колядо[3], И.В. Вихлянов[2], А.Ф. Лазарев[4], Я.Н. Шойхет[4]

ФГБУН «Институт водных и экологических проблем» СО РАН, г. Барнаул, Россия[1]
Россия, 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 1. E-mail: anton-kovrigin@yandex.ru[1]
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия[2]
Россия, 656049, г. Барнаул, ул. Никитина, 77[2]
КГБУ «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем», г. Барнаул, Россия[3]
Россия, 656031, г. Барнаул, пр. Строителей, 29 а[3]
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия[4]
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40[4]

Аннотация

Аннотация. Проведена оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями в отдаленном периоде у мужского населения, рожденного с 1932 по 1949 г. в сельских населенных пунктах муниципальных районов Алтайского края и попавших в след во время первого ядерного испытания 29 августа 1949 г., произведенного на Семипалатинском полигоне. **Цель исследования** – изучить заболеваемость злокачественными новообразованиями в отдаленном периоде у мужского сельского населения, рожденного в 1932–49 гг. и попавшего в зону влияния первого ядерного испытания. **Материал и методы**. Эпидемиологическое ретроспективное когортное исследование основано на изучении анонимизированных данных и оперативной информации о впервые в жизни выявленных и морфологически верифицированных случаях злокачественных новообразований у мужской когорты за период с 2007 по 2016 г. В работе изучена когорта, фиксированная датой первого ядерного испытания, с общим количеством лиц мужского пола 6383 человека. Суммарно в когорте выявлено 633 случая с впервые в жизни установленным и морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования. Для сравнительного анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями в основную (экспонированную) когорту был включен 2 291 мужчина, в контрольную – 4 092 мужчины, проживавших в сельских населенных пунктах муниципальных районов края и не попавших в след во время первого ядерного испытания, произведенного на Семипалатинском полигоне. В работе рассчитывались показатель инцидентности человек-время (person-time incidence rate (PtR), стандартная ошибка (mPtR) и доверительные интервалы (95 % CI). Оценивались структура заболеваемости злокачественными новообразованиями и относительный риск их возникновения. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионной программы Microsoft Office 2016. **Результаты.** Число человеко-лет, проведенных под риском возникновения злокачественных

Ковригин Антон Олегович, anton-kovrigin@yandex.ru

новообразований, в основной когорое составило 16 731 человеко-год, в контрольной – 30 747. Показатель инцидентности человек-время (PtR) в основной когорте составил 2 032,22 × 10^5 человеко-лет, при mPtR, равной 110,21, и доверительных интервалах (95 % CI) – (1 811,80–2 252,64), в контрольной когорте PTR – 952,94 × 10^5 человеко-лет при mPtR – 55,67 и 95 % CI (841,60–1064,28) соответственно. Ведущие группы нозологий злокачественных новообразований (ЗН) у мужчин основной когорты: органы пищеварения (C15-C26), органы дыхания и грудной клетки (C30-C39), кожи (C43-C44) и мужских половых органов (C60-C63) и в контрольной - органы дыхания и грудной клетки (C30-C39), органы пищеварения (C15-C26), мужских половых органов (C60-C63) и кожи (C43-C44). **Заключение.** Выявлен повышенный относительный риск развития злокачественных новообразований у мужчин, рожденных и проживавших на территории Алтайского края во время первого ядерного испытания, проведенного на Семипалатинском полигоне, в отдаленном периоде (RR=2,133; 95 % CI (1,824–2,493), при стандартной ошибке относительного риска (s), равной 0,0797. Отмечаются различия по локализациям в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями основной и контрольной когорт.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, относительный риск, структура заболеваемости, радиационное воздействие, отдаленный период, мужское население, сельские районы.

ESTIMATION OF CANCER INCIDENCE IN THE MALE POPULATION OF THE ALTAI KRAI AFFECTED BY THE SEMIPALATINSK NUCLEAR TEST

A.O. Kovrigin[1], V.A. Lubennikov[2], I.B. Kolyado[3], I.V. Vikhlyanov[2], A.F. Lazarev[4], Ya.N. Shoikhet[4]

Institute of Water and Environmental Problems, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Barnaul, Russia[1]
1, Molodezhnaya Str., 656038, Barnaul, Russia.
E-mail: anton-kovrigin@yandex.ru[1]
Altai Regional Cancer Center, Barnaul, Russia[2]
77, Nikitina Str., 656049, Barnaul, Russia[2]
Research Institute of Regional Medical and Environmental Problems, Barnaul, Russia[3]
29-a, Stroiteley prospect, 656031, Barnaul, Russia[3]
Altai State Medical University, Barnaul, Russia[4]
40, Lenina prospect, 656038, Barnaul, Russia[4]

Abstract

The purpose of the study was to analyze the cancer incidence in the males born from 1932 to 1949 and living in rural settlements of the municipal districts of the Altai Krai affected by the traces from Semipalatinsk first nuclear test on August 29, 1949. **Material and Methods**. An epidemiological retrospective cohort study was based on the analysis of anonymized data on newly diagnosed and morphologically verified cases of cancer in a male cohort for the period from 2007 to 2016. The study included a cohort fixed by the date of the first nuclear test with a total of 6383 males. In total, 633 cases were identified in the cohort with newly diagnosed and morphologically verified cancer. At the beginning of the study, all males were alive and had no previous diagnosis of cancer. For a comparative analysis of the cancer incidence, the main (exposed) cohort comprised 2 291 men, and the control cohort included 4 092 men, who lived in rural settlements of municipal districts of the region and were not tracked during the first nuclear test conducted at the Semipalatinsk test site. The person-time incidence rate (PtR), standard error (mPtR) and confidence intervals (95 % CI) were calculated. The incidence and the relative risk of developing cancer were assessed. Statistical analysis was carried out using Microsoft Office 2016. **Results.** The number of person-years in the main cohort was 1 6731 person-years, and in the control was 30 747. The incidence rate of person-time (PtR) in the main cohort was 2 032.22 × 10^5 person-years, with mPtR equal to 110.21 and confidence intervals (95 % CI) – (1 811.80–2 252.64). In the control cohort, the corresponding values were: PTR – 952.94 × 10^5 person-years with mPtR – 55,67 and 95 % CI (841.60–1 064.28). The most common cancer localizations in men of the main cohort were: digestive organs (C15-C26), respiratory and chest organs (C30-C39), skin (C43-C44), male genitals (C60-C63). In the control group, the most common localizations were respiratory and chest organs (C30-C39), digestive organs (C15-C26), male genital organs (C60-C63) and skin (C43-C44). **Conclusion.** An increased relative risk of developing malignant neoplasms in men born and living in the Altai Territory during the first nuclear test conducted at the Semipalatinsk test site was revealed (RR=2.133; 95 % CI 1.824–2.493) with standard error of relative risk (s) equal to 0.0797. There were differences in cancer localization between the main and the control cohorts.

Key words: malignant neoplasms, relative risk, cancer incidence, radiation exposure, long-term period, male population, rural areas.

Введение

Территория приграничного Алтайского края расположена в 150–170 км к северо-востоку от Семипалатинского полигона (СП), где 29 августа 1949 г. произведено первое ядерное испытание СССР, которое оказало наиболее значимое влияние на юго-западные районы края [1–3]. В настоящее время на территории Алтайского края концентрация долгоживущих изотопов не превышает допустимый уровень [4, 5], однако последствия ядерного взрыва проявляются в стабильно высокой заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН), поэтому их изучение в отдаленном периоде является не только актуальным, но и социально востребованным [6–9].

Цель исследования – изучить онкологическую заболеваемость в отдаленном периоде у мужского сельского населения, рожденного в 1932–49 гг. и попавшего в зону влияния первого ядерного испытания.

Материал и методы

Эпидемиологическое ретроспективное когортное исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» на кафедре онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО Института клинической медицины. На его проведение было получено разрешение локального этического комитета (протокол № 1 от 30.01.20). Набор фактического материала для исследования проводился в краевом государственном бюджетном учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер», краевом государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем», краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Медицинский центр – управляющая компания Алтайского медицинского кластера».

Исследование основано на изучении анонимизированных данных и оперативной информации о впервые в жизни выявленных и морфологически верифицированных случаях ЗН у мужской когорты, попавшей в зону влияния первого ядерного испытания, в отдаленном периоде. В работе использованы следующие материалы: архивные данные научного медико-дозиметрического регистра КГБУ «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем», сформированные с 1989 по 1992 г. в рамках государственной программы по реабилитации населения и социально-экономическому развитию районов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в результате ядерных испытаний на СП [10]; сведения полицевого учета территориального ракового регистра Алтайского края за период с 2007 по 2016 г.; данные по умершим КГБУЗ «Медицинский центр – управляющая компания Алтайского медицинского кластера»; подушевые списки органов местного самоуправления советского периода КГКУ «Государственный архив Алтайского края», в том числе архивных отделов администрации муниципальных районов Алтайского края.

На момент начала исследования все лица мужского пола были живы и не имели в анамнезе ранее установленного диагноза ЗН. Статистическая обработка осуществлялась с использованием электронной базы данных на основе соответствующих методик [11–15] с использованием лицензионного пакета программ Microsoft Office 2016. Общее количество отобранных для исследования лиц мужского пола составило 6383 человека. На начало исследования возраст мужчин из основной и контрольных когорт составлял от 58 до 75 лет, средний возраст в основной когорте составляет 65,261 года при стандартной ошибке, равной 0,108; в контрольной – 65,696 при стандартной ошибке – 0,085.

Для формирования основной когорты использованы данные сплошной выборки лиц мужского пола, родившихся до 1949 г. включительно и проживавших в сельских населенных пунктах 5 муниципальных районов Алтайского края: Змеиногорском, Курьинском, Локтевском, Рубцовском, Угловском, попавших в зону влияния СП и утвержденных распоряжением Правительства Российской Федерации [16]. В основную когорту был включен 2 291 человек. Для сравнительного анализа показателей заболеваемости ЗН сформирована контрольная когорта, в которой использованы аналогичные группировочные признаки основной когорты и критерии соответствия. В состав контрольной когорты вошли лица мужского пола, рожденные и проживавшие в населенных пунктах четырех сельских муниципальных районов Алтайского края: Бурлинском, Крутихинском, Панкрушихинском и Хабарском, не попавших в зону влияния СП на момент проведения первого ядерного испытания, в количестве 4 092 человека [16].

После сопоставления с данными из территориального ракового регистра Алтайского края и материалами архива Алтайского краевого онкологического диспансера в основной когорте было выявлено 340 случаев с впервые в жизни установленным и морфологически верифицированным диагнозом ЗН, в контрольной – 293. Всего за период исследования из экспонируемой когорты выбыло по неизвестным причинам 176 человек, из контрольной – 493. Число человеко-лет, проведенное под риском возникновения ЗН, за период исследования в экспонированной когорте составило 16 731, в контрольной – 30 747.

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных был рассчитан показатель инцидентности человек-время (PtR) в основной когорте, который составил 2 032,22 × 10^5

человеко-лет при стандартной ошибке показателя инцидентности человеко-лет (mPtR), равной 110,21 и доверительных интервалах (95 % CI) – 1 811,80–2 252,64, в контрольной когорте PtR – 952,94 × 10^5 человеко-лет при mPtR – 55,67 и 95 % CI – 841,60–1 064,28 соответственно). Для оценки причинно-следственной связи между фактором риска и возникновением ЗН был рассчитан относительный риск (relative risk RR) возникновения ЗН у мужчин в основной когорте, находившихся в зоне влияния Семипалатинского полигона на момент проведения первого ядерного испытания, в отдаленном периоде, он составил RR=2,133 и 95 % CI (1,824–2,493) при стандартной ошибке относительного риска (s), равной 0,0797. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует p<0,05. В исследовании проведен сравнительный анализ в структуре заболеваемости ЗН основной и контрольной когорт по 4 группам нозологий.

Структура заболеваемости в основной (экспонированной) когорте

В группе ЗН «органов пищеварения» (С15–С26) всего выявлено 92 случая, среди них лидирующее место занимает ЗН желудка (С16) – 38, на втором месте – ЗН ободочной кишки (С18) – 24, третье место занимает ЗН прямой кишки – 10 случаев. Показатель плотности инцидентности PTR составил 549,47 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 57,33; 95 % CI (435,22–664,53) (первое место по частоте выявления).

В группе ЗН «органов дыхания и грудной клетки» (С30-С39) зарегистрировано 73 случая, из них рак бронхов и легкого (С34) – 65, рак гортани (С32) – 8 случаев. Показатель плотности инцидентности PTR – 436,32 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 51,07; 95 % CI (334,18–538,45) (второе место по частоте выявления).

В группе ЗН «меланома и другие злокачественные новообразования кожи» (С43–С44) выявлен 61 случай, из них: другие ЗН кожи (С44) – 60, злокачественная меланома кожи (С43) – 1 случай Показатель плотности инцидентности PTR составил 364,59 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 46,68; 95 % CI (271,23–457,96) (третье место по частоте выявления).

В группе ЗН «мужские половые органы» (С60–С63) выявлено 39 случаев представленных ЗН предстательной железы (С61). Показатель плотности инцидентности PTR – 223,18 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 35,74; 95 % CI (151,70–294,65) (четвертое место по частоте выявления).

Структура заболеваемости ЗН в контрольной (неэкспонированной) когорте

В группе ЗН «органы дыхания и грудной клетки» (С30-С39) зарегистрировано 83 случая, из них рак бронхов и легкого (С34) – 73, рак гортани (С32) – 9, придаточных пазух – 1 случай. Показатель плотности инцидентности PTR – 296,95 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 29,63; 95 % CI (210,68–329,21) (первое место по частоте выявления);

В группе ЗН «органы пищеварения» (С15–С26) выявлено 73 случая, среди них лидирующее место занимает ЗН желудка (С16) – 31, затем прямой кишки (С20) – 15 и ЗН ободочной кишки (С18) – 13 случаев. Показатель плотности инцидентности PTR – 237,42 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 27,79; 95 % CI (181,85–293,00) (второе место по частоте выявления).

В группе ЗН «мужские половые органы» (С60–С63) выявлен 41 случай, из них: ЗН предстательной железы – 39, яичка – 2 случая. Показатель плотности инцидентности PTR составил 133,35 × 10^5 человеко-лет, mPtR –20,83; 95 % CI (91,70–175,00) (третье место по частоте выявления);

В группе ЗН «меланома и другие злокачественные новообразования кожи» (С43–С44) выявлен 31 случай, из них: другие ЗН кожи (С44) – 27, злокачественная меланома кожи (С43) – 4 случая. Показатель плотности инцидентности PTR составил 94,08 × 10^5 человеко-лет, mPtR – 16,90; 95 % CI (60,28–127,87) (четвертое место по частоте выявления).

Удельный вес ЗН органов пищеварения (С15–С26) в структуре онкологической заболеваемости составляет в основной когорте – 27,06 %, в контрольной когорте – 24,91 %; ЗН органов дыхания и грудной клетки (С30–С39) в основной когорте – 21,47 %, в контрольной – 28,33 %; меланома и другие злокачественные новообразования кожи (С43–С44) в основной когорте – 17,91 %, в контрольной – 10,58 %; ЗН мужских половых органов (С60–С63) – 11,47 %, в контрольной – 13,99 %.

Проведенное исследование позволило впервые получить результаты сравнительного анализа заболеваемости ЗН и ее структуры у мужской когорты, рожденной с 1932 по 1949 г. в сельских населенных пунктах муниципальных районов Алтайского края, находившихся в зоне влияния первого испытания, в отдаленном периоде. Анализ показал, что в основной когорте заболеваемость ЗН в отдаленном периоде была значимо больше. Также отмечаются различия в структурах заболеваемости ЗН исследуемых когорт. Показатель относительного риска RR=2,133 и 95 % CI (1,824–2,493), при стандартной ошибке относительного риска (s), равной 0,0797, в основной (экспонированной) когорте по сравнению с контрольной свидетельствует о значимой связи между проживанием мужчин в зоне радиационного воздействия в момент проведения первого испытания на Семипалатинском полигоне и вероятностью развития у них ЗН. У мужчин в основной когорте исследования злокачественные новообразования регистрируются в 2,133 раза чаще, чем в контрольной когорте.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения наблюдения за лицами мужского пола основной когорты и детального изучения заболеваемости ЗН всего населения, находившегося в зоне влияния Семипалатинского полигона, в отдаленном периоде.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ядерные испытания* СССР. М., 1997. 304 с. [*Nuclear tests* of the USSR. M.: IzdAT, 1997. 304 p. (in Russian)].

2. *Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Лоборев В.М., Судаков В.В., Алгазин А.И., Демин В.Ф., Лагутин А.А.* Ядерное испытание 29 августа 1949 г. Радиационное воздействие на население Алтайского края. Барнаул, 1997. 268 с. [*Shoikhet Ya.N., Kiselev V.I., Loborev V.M., Sudakov V.V., Algazin A.I., Demin V.F., Lagutin A.A.* Nuclear test on August 29, 1949. Radiation effect on the population of the Altai Territory. Barnaul, 1997. 268 p. (in Russian)].

3. *Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Лоборев В.М., Судаков В.В., Алгазин А.И., Лагутин А.А., Зайцев Е.В., Колядо И.Б., Зеленов В.И., Габбасов М.Н., Гончаров А.И.* Радиационное воздействие на население Алтайского края ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Барнаул, 1999. 346 с. [*Shoikhet Ya.N., Kiselev V.I., Loborev V.M., Sudakov V.V., Algazin A.I., Lagutin A.A., Zaitsev E.V., Kolyado I.B., Zelenov V.I., Gabbasov M.N., Goncharov A.I.* Radiation impact on the population of the Altai Territory of nuclear tests at the Semipalatinsk test site. Barnaul, 1999. 346 p. (in Russian)].

4. *Доклад* «О состоянии и об охране окружающей среды городского округа – города Барнаула Алтайского края в 2019 году». Барнаул, 2020. 200 с. [*Report* «On the state and protection of the environment of the urban district – the city of Barnaul, Altai Territory in 2019». Barnaul, 2020. 200 p. (in Russian)].

5. *Доклад* «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2019 году». Барнаул, 2020. 250 с. [*Report* «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Altai Territory in 2019». Barnaul, 2020. 250 p. (in Russian)].

6. *Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Колядо И.Б., Алгазин А.И.* Медицинские последствия облучения на следе ядерного взрыва. Барнаул, 2002. 380 с. [*Shoikhet Ya.N., Kiselev V.I., Kolyado I.B., Algazin A.I.* Medical Consequences of Radiation on the Trail of a Nuclear Explosion. Barnaul, 2002. 380 p. (in Russian)].

7. *Последствия* радиационного воздействия ядерных испытаний населения Алтайского края и меры по его социальной защите. Барнаул, 2003. 412 с. [*Consequences* of the radiation impact of nuclear tests of the population of the Altai Territory and measures for its social protection. Barnaul, 2003. 412 p. (in Russian)].

8. *Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Тахауов Р.М., Карпов А.Б.* Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. Томск, 2001. 441 с. [*Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Takhauov R.M., Karpov A.B.* Features of cancer incidence of the population of Siberia and the Far East. Tomsk, 2001. 441 p. (in Russian)].

9. *Колядо И.Б., Плугин С.В., Трибунский С.И.* Последствия влияния радиационного воздействия на территорию и население Алтайского края. Гигиена и санитария. 2018; 97(7): 609–617. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-7-609-617. [*Kolyado I.B., Plugin S.V., Tribunsky S.I.* Aftereffects of the impact of the radiation exposure on the territory and the population of the altai krai. 2018; 97(7): 609–617. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-7-609-617. (in Russian)].

10. *Постановление Совета Министров* – Правительства Российской Федерации № 1 160 от 16 ноября 1993 г. «О Государственной программе по реабилитации населения и социально-экономическому развитию районов Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в результате ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне». [*Resolution of the Council of Ministers* – Government of the Russian Federation No. 1 160 of November 16, 1993 «On the State Program for the Rehabilitation of the Population and the Socio-Economic Development of the Altai Territory Areas Affected by Radiation as a Result of Nuclear Tests at the Semipalatinsk Test Site». (in Russian)].

11. *Альбом А., Норелл С.* Введение в современную эпидемиологию. Таллин, 1996. 122 с. [*Al'bom A., Norell S.* Introduction to modern epidemiology. Tallinn, 1996.122 p. (in Russian)].

12. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical Methods in Cancer Research. Lyon: IARC, Scientific Publications. № 82. 1987. 415 p.

13. *Principles of Epidemiology* in Public Health Practice. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. United States, 2012. 511 p.

14. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002. 305 с. [*Rebrova O.Yu.* Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA Application Package. Moscow, 2002. 305 p. (in Russian)].

15. *Дронов С.В.* Методы и задачи многомерной статистики. Барнаул, 2015. 275 с. [*Dronov S.V.* Methods and problems of multivariate statistics. Barnaul, 2015. 275 p. (in Russian)].

16. *О перечне населенных пунктов Алтайского края*, подвергшихся радиационному воздействию ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне (распоряжение Правительства РФ от 08.02.2002 г. № 156-р). [*About the list of settlements of the Altai Territory* subjected to radiation effects of nuclear tests at the Semipalatinsk test site (order of the Government of the Russian Federation of 08.02.2002, No. 156-r). (in Russian)].

Поступила/Received 02.06.2021
Принята в печать/Accepted 26.08.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковригин Антон Олегович, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, заведующий медико-экологическим сектором лаборатории биогеохимии, ФГБУН «Институт водных и экологических проблем» СО РАН (г. Барнаул, Россия). E-mail: anton-kovrigin@yandex.ru. SPIN-код: 2870-3906. ORCID: 0000-0002-0214-0192.

Лубенников Владимир Алексеевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия). ORCID: 0000-0002-0407-5435.

Колядо Игорь Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, директор КГБУ «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем» (г. Барнаул, Россия). SPIN-код: 2068-4904. ORCID: 0000-0002-7531-4675.

Вихлянов Игорь Владиславович, доктор медицинских наук, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия). ORCID: 0000-0003-3290-7187.

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, Институт клинической медицины Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России (г. Барнаул, Россия). SPIN-код: 1161-8387. ORCID: 0000-0003-1080-5294.

Шойхет Яков Нахманович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО, Институт клинической медицины Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России (г. Барнаул, Россия). SPIN-код: 6379-3517. Researcher ID (WOS): L-7465-2015. ORCID 0000-0002-5253-4325.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ковригин Антон Олегович: написание текста рукописи, работа с банками анонимизированных данных, статистическая обработка данных.

Лубенников Владимир Алексеевич: работа с первичной медицинской документацией, сбор данных.

Колядо Игорь Борисович: работа с банком данных, анализ стратифицированных данных.
Вихлянов Игорь Владиславович: обзор публикаций по теме статьи.
Лазарев Александр Федорович: редактирование, дополнение и интерпретация публикуемой версии рукописи.
Шойхет Яков Нахманович: разработка концепции и дизайна научного исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anton O. Kovrigin, MD, Head of the Medical and Ecological Sector of the Laboratory of Biogeochemistry, Institute of Water and Environmental Problems (Barnaul, Russia). E-mail: anton-kovrigin@yandex.ru. SPIN-код: 2870-3906. ORCID: 0000-0002-0214-0192.
Vladimir A. Lubennikov, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Altai Regional Cancer Center, (Barnaul, Russia). ORCID: 0000-0002-0407-5435.
Igor B. Kolyado, MD, PhD, Director of Research Institute of Regional Medical and Environmental Problems (Barnaul, Russia). SPIN-код: 2068-4904. ORCID: 0000-0002-7531-4675.
Igor V. Vikhlyanov, MD, DSc, Chief Physician, Altai Regional Cancer Center, (Barnaul, Russia). ORCID: 0000-0003-3290-7187.
Alexandr F. Lazarev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia). SPIN-код: 1161-8387. ORCID: 0000-0003-1080-5294.
Yakov N. Shoikhet, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Surgery Department, Clinical Medicine, Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia). SPIN-код: 6379-3517. Researcher ID (WOS): L-7465-2015. ORCID 0000-0002-5253-4325.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anton O. Kovrigin: writing of the manuscript, statistical data analysis.
Vladimir A. Lubennikov: data collection and interpretation.
Igor B. Kolyado: data collection and analysis.
Igor V. Vikhlyanov: review of publications.
Alexandr F. Lazarev: editing of the manuscript, addition and interpretation of the published version of the manuscript.
Yakov N. Shoikhet: study conception and design, critical revision for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22
УДК: 616.351-006.6-089

Для цитирования: *Авдеенко В.А., Невольских А.А., Бродский А.Р., Зибиров Р.Ф., Орехов И.А., Почуев Т.П., Михалёва Ю.Ю., Березовская Т.П., Мялина С.А., Петров Л.О., Иванов С.А.* Трансанальная эндоскопическая микрохирургия в лечении больных с доброкачественными новообразованиями и ранним раком прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 13–22. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22

For citation: *Avdeenko V.A., Nevolskikh A.A., Brodsky A.R., Zibirov R.F., Orehov I.A., Pochuev T.P., Mihaleva Yu.Yu., Berezovskaya T.P., Myalina S.A., Petrov L.O., Ivanov S.A.* Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of patients with benign neoplasms and early rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 13–22. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-13-22

ТРАНСАНАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ МИКРОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И РАННИМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

В.А. Авдеенко, А.А. Невольских, А.Р. Бродский, Р.Ф. Зибиров, И.А. Орехов, Т.П. Почуев, Ю.Ю. Михалёва, Т.П. Березовская, С.А. Мялина, Л.О. Петров, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Аннотация

Введение. Трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ) – метод, позволяющий с помощью операционного ректоскопа четко визуализировать опухоль и бимануально производить ее удаление опухоли с помощью набора специальных инструментов. Для ряда пациентов с хорошим опухолевым ответом на химиолучевую терапию (ХЛТ) ТЭМ используется как расширенный способ биопсии для верификации опухоли. **Цель исследования** – анализ результатов ТЭМ, выполненных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. **Материал и методы.** Исследование проведено у 64 больных (мужчины – 42,2 %, женщины – 57,8 %), которым в период 2015–20 гг. выполнено хирургическое вмешательство в объёме ТЭМ. У 40 больных имелись злокачественные новообразования (ЗНО) прямой кишки (ПК); у 25 пациентов – доброкачественные опухоли. Показанием к ТЭМ при ЗНО было наличие опухоли Tis-T1 по данным послеоперационного обследования (МРТ, эндосонография). У 11 больных раком прямой кишки (РПК) II–III стадии была проведена химиолучевая терапия. Показанием к выполнению ТЭМ после ЛТ у больных РПК был хороший опухолевый ответ (МРТ TRG1-2). Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными, $p<0,05$. **Результаты**. Медиана длительности хирургического вмешательства составила 110 мин (30–385). Объем кровопотери не превысил 40 мл. Послеоперационные осложнения отмечены в 15 (23,4 %) случаях, из них в 5 (7,8 %) наблюдениях возникли осложнения III степени по классификации Clavien–Dindo. Послеоперационные осложнения несколько чаще наблюдались у больных после ХЛТ (10,7 и 18,2 %; $p=0,603$), однако различия статистически недостоверные. При медиане наблюдения 18 мес (7–30) местные рецидивы развились у 6 из 26 (23 %) больных, получивших хирургическое лечение. У больных с аденокарциномами после неоадъювантной ХЛТ и аденомами ПК местных рецидивов не наблюдалось. При сравнении больных с глубиной инвазии опухоли Tis-T1sm2 и T1sm3-T2 местные рецидивы возникли в 1 из 21 (4,7 %) и 5 из 12 (41,6 %) наблюдений соответственно ($p=0,015$). **Заключение.** Анализ результатов оперативных вмешательств в объеме ТЭМ у больных с новообразованиями прямой кишки позволяет сделать вывод о том, что данный метод лечения является приоритетным для пациентов с добро-

Невольских Алексей Алексеевич, nevol@mrrc.obninsk.ru

качественными новообразованиями прямой кишки и ранним РПК. Метод также может применяться после ЛТ или ХЛТ у больных с инвазией опухоли ≥T1sm3 при условии полного или почти полного опухолевого ответа на проведенное лечение.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, трансанальная эндоскопическая микрохирургия, послеоперационные осложнения, отдаленные результаты.

TRANSANAL ENDOSCOPIC MICROSURGERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN RECTAL TUMORS AND EARLY RECTAL CANCER

V.A. Avdeenko, A.A. Nevolskikh, A.R. Brodsky, R.F. Zibirov, I.A. Orehov, T.P. Pochuev, Yu.Yu. Mihaleva, T.P. Berezovskaya, S.A. Myalina, L.O. Petrov, S.A. Ivanov

Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
10, Zhukov street, 249031, Obninsk, Russia

Abstract

Introduction. Transanal endoscopic microsurgery (TEM) is a method that allows the specialists to clearly visualize a tumor and bimanually remove the tumor using a set of special instruments. For a number of patients with a good tumor response to chemoradiation therapy (CRT), TEM is used as an advanced biopsy technique for tumor verification. **The purpose of the study** was to analyze the results of TEM performed at A. Tsyb MRRC. **Material and Methods.** Between 2015 and 2020, 64 patients (men – 42.2 % and women – 57.8 %) underwent TEM. Forty patients had rectal cancer and 25 patients had benign rectal tumors. The indication for TEM in patients with rectal cancer was the evidence of Tis-T1 tumor by postoperative examination findings (MRI and endosonography). Eleven patients with stage II–III rectal cancer received chemoradiation therapy. The indication for performing TEM after RT in patients with rectal cancer was a good tumor response (MRI TRG1-2). For statistical processing, commercial biomedical packages Prism 3.1 and InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA) were used. The significance of the differences between the indicators was assessed using the Pearson χ^2 test. Differences were considered significant if the p value was less than 0.05. **Results.** The median duration of surgery was 110 minutes (30–385). The volume of blood loss did not exceed 40 ml. Postoperative complications were observed in 15 cases (23.4 %). Grade 3 complications according to the Clavien-Dindo classification were observed in 5 (7.8 %) cases. Postoperative complications occurred more frequently in patients after CRT (10.7 and 18.2 %; p=0.603), however, the differences were not statistically significant. At a median follow-up of 18 months (7–30), local relapses developed in 6 out of 26 (23 %) patients who underwent surgery alone. There were no signs of local recurrence in patients with adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy and rectal adenomas. When comparing patients with the depth of tumor invasion Tis-T1sm2 and T1sm3-T2, local relapses occurred in 1 of 21 (4.7 %) and 5 of 12 (41.6 %) cases, respectively (p=0.015). **Conclusion.** The analysis of the results of TEM interventions in patients with rectal neoplasms allows us to conclude that this method of treatment is a priority for patients with benign rectal neoplasms and early rectal cancer. The method can also be used after RT or CRT in patients with tumor invasion ≥T1sm3, provided a complete or almost complete tumor response to the treatment.

Key words: rectal cancer, chemoradiation therapy, transanal endoscopic microsurgery, postoperative complications, survival.

Рак прямой кишки (РПК) занимает 7-е место (5–6 %) в структуре злокачественных новообразований в России среди мужчин и 8-е место (4,4 %) среди женщин. Распространенность РПК в России в 2019 г. составила 188,0 человек на 100 000 населения, летальность в течение года с момента установления диагноза – 21,1 %. Доля больных с РПК III–IV стадии остается высокой – 48,6 % [1].

Хирургическое вмешательство, дополняемое неоадъювантной лучевой (химиолучевой) терапией (ЛТ (ХЛТ)), является основным методом лечения больных РПК. При этом вне зависимости от глубины инвазии больным, как правило, предлагается хирургическое вмешательство в объеме тотальной мезоректумэктомии. В последние годы при ранних формах РПК все чаще применяются органосохраняющие хирургические методики. Среди методов локального удаления опухоли прямой кишки при раннем раке наиболее радикальным является трансанальное эндоскопическое

микрохирургическое (ТЭМ) вмешательство [2, 3]. Метод основан на эндоскопическом удалении доброкачественных новообразований и раннего РПК (T1N0M0) при помощи системы, состоящей из операционного ректоскопа широкого диаметра со стереоскопической оптикой, и набора эндоскопических инструментов при постоянной высокопоточной инсуфляции углекислого газа в просвет прямой кишки. Методика позволяет выполнять полнослойное иссечение опухоли до окружающей мезоректальной клетчатки с последующим ушиванием дефекта.

Преимуществами ТЭМ являются сохранение органа, хорошие функциональные результаты, качество жизни, относительно низкий уровень послеоперационных осложнений [4, 5]. Вместе с тем метод требует специального дорогостоящего оборудования и специфических навыков – работа эндоскопическими инструментами с малой амплитудой движений в узком операционном поле. К недостаткам ТЭМ относится невозможность удаления лимфатических узлов мезоректальной клетчатки с последующим патоморфологическим исследованием. Следствием этого является высокая частота местных рецидивов – 3–39 %, в среднем – 15 %. Таким образом, необходима тщательная дооперационная селекция больных с использованием МРТ органов малого таза и эндосонографии. Важно отметить, что применение эндосонографии позволяет более четко дифференцировать слои стенки кишки по сравнению с МРТ и предпочтительнее у больных с ранними формами заболевания.

Кроме того, если при ворсинчатых опухолях и раннем РПК стандарты определены [6, 7], то в отношении применения ТЭМ при местнораспространенном РПК и после неоадъювантной ЛТ (ХЛТ) нет однозначного мнения. Учитывая высокую частоту послеоперационных осложнений, часть авторов выступают против применения ТЭМ в пользу активного динамического наблюдения [8]. Также остается нерешенным вопрос о тактике ведения пациентов, у которых после химиолучевой терапии с последующей ТЭМ выявлена усT2-T3 категория опухоли (опухолевые клетки в мышечном слое стенки кишки или в мезоректуме) [9–11]. Предлагается разная тактика – от активного динамического наблюдения до радикального хирургического вмешательства [8, 11]. В последнем случае нет однозначного мнения об оптимальных сроках его выполнения.

Целью исследования является ретроспективная оценка результатов лечения 64 больных с крупными ворсинчатыми опухолями и ранним РПК.

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных с аденокарциномами ПК (n=37)

Characteristics of patients with rectal adenocarcinomas (n=37)

Параметры/Parameters	Без ЛТ/ Without RT (n=26)	Получавшие ЛТ/ With RT (n=11)
Пол/Gender		
Мужчины/Male	11 (42,3 %)	7 (63,6 %)
Женщины/Female	15 (57,7 %)	4 (36,4 %)
Возраст, медиана, годы/Median age, years	63 (35–82)	65 (38–82)
Медиана ИМТ, кг/м^2/ Median BMI, kg/m^2	29,4 (22–35)	27,4 (21–38)
Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли (медиана), см/ Distance from the anal verge to the lower pole of the tumor (median), cm	7 (3–12)	7 (3,5–15)
Размер опухоли (медиана), см/Tumor size (median), cm	3 (0,8–6,5)	3 (0,9–8)
Степень инвазии опухоли до лечения/ Pretreatment Staging		
T0	–	–
Tis	3 (11,5 %)	–
T1	17 (65,4 %)	–
T2	6 (23,1)	4 (36,4 %)
T3	–	6 (54,5 %)
T4	–	1 (9,1 %)
Состояние регионарных лимфоузлов до лечения/Pretreatment lymph node metastasis		
N0	26 (100 %)	4 (36,4 %)
N1	–	6 (54,5 %)
N2	–	1 (9,1 %)
Степень дифференцировки опухоли/Tumor grade		
G1-G2	26 (100 %)	10 (90,9 %)
G3	–	1 (9,1 %)

Примечание: ЛТ – лучевая терапия; ИМТ – индекс массы тела.

Note: RT – radiation therapy; BMI – body mass index.

Материал и методы

В период с 2015 по 2020 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба хирургические вмешательства в объеме ТЭМ были выполнены 64 больным, мужчины составили 42,2 %, женщины – 57,8 %. Возраст больных колебался от 26 до 82 лет (медиана – 63). Первичное обследование включало методы диагностики для определения размеров новообразования и расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли: МРТ, ректороманоскопию, колоноскопию, эндосонографию. У пациентов со злокачественными новообразованиями обязательно производилась оценка глубины инвазии с целью более точного стадирования и определения показаний/противопоказаний к ТЭМ.

У 39 пациентов выявлены злокачественные новообразования прямой кишки, в 37 случаях представленные аденокарциномой, в 2 – нейроэндокринной опухолью (табл. 1). Размер опухоли был от 0,8 до 6,5 см в диаметре, медиана – 3 см. Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли колебалось в диапазоне от 2 до 13 см (медиана – 7 см). Большинство больных с аденокарциномами прямой кишки имели клиническую стадию не более I (n=31) и глубину инвазии T0–1 (n=21). В связи с тем, что в 2015–16 гг. отсутствовали четкие клинические рекомендации по выполнению ТЭМ при РПК, в исследование были включены 4 пациента с инвазией опухоли в мышечную стенку прямой кишки.

Лучевая терапия проведена 11 больным с аденокарциномами прямой кишки T2–3/N+ стадии. У 10 пациентов применен пролонгированный режим ЛТ в дозе 50 Гр (2×25) в сочетании с пероральным приемом капецитабина, у 1 пациентки – интенсивное облучение в дозе 25 Гр (5×5). В 9 случаях лучевая терапия дополнена 4–6 циклами консолидирующей химиотерапии в режиме FOLFOX6. Медиана интервала между ЛТ и операцией составила 22 (15–78) нед. У всех больных, включенных в исследование, зарегистрирован хороший ответ на неоадъювантное лечение (TRG1-2 по данным МРТ), что и послужило основанием для выполнения ТЭМ. В 1 случае была установлена ycT0, в 7 – ycT2, в 3 наблюдениях – ycT3. Из 2 пациентов с нейроэндокринными опухолями у одного больного

Таблица 2/Table 2

Характеристика больных с доброкачественными новообразованиями прямой кишки (n=25)

Characteristics of patients with benign rectal tumors (n=25)

Параметры/Parameters	Количество больных/Number of patients
Пол/Gender	
Мужчины/Male	87 (32 %)
Женщины/Female	17 (68 %)
Возраст (медиана), годы/Age (median), years	65 (38–82)
ИМТ (медиана), кг/м^2/ BMI (median, kg/m^2	27,4 (21,7–38,4)
Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли (медиана), см/ Distance from the anal verge to the lower pole of the tumor (median), cm	7 (3,5–15)
Размер опухоли (медиана), см/Tumor size (median), cm	3 (0,9–8)
Тип опухоли/Tumor types	
Аденома/Adenoma	24 (96,2 %)
Лейомиома/Leiomyoma	1 (3,8 %)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Note: BMI – body mass index.

Таблица 3/Table 3

Частота послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo

Postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification

Группы больных/Groups of patients	Степень осложнений по Clavien-Dindo Clavien-Dindo classification (grade)				Всего/ Total
	0	I	II	III	I–III
Доброкачественные новообразования (n=25)/ Benign rectal tumors (n=25)	20 (80 %)	5 (20 %)	–	–	5 (20 %)
Больные раком прямой кишки, получавшие ЛТ (n=11)/ Rectal cancer patients, treated with RT (n=11)	6 (54,5 %)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)	5 (45,5 %)
Больные раком прямой кишки, не получавшие ЛТ (n=28)/ Rectal cancer patients, treated without RT (n=28)	23 (82,2 %)	2 (7,1 %)	–	3 (10,7 %)	5 (17,8 %)
Итого/Total	50 (78,1 %)	8 (12,5 %)	2 (3,1 %)	5 (7,8 %)	15 (23,4 %)

Примечание: ЛТ – лучевая терапия.

Note: RT – radiation therapy.

отмечалась клиническая глубина инвазии T1a, у второго – T2.

У 25 пациентов новообразования имели доброкачественный характер, из них у 24 – аденома, у 1 – лейомиома прямой кишки (табл. 2). Размер опухоли был в пределах от 0,9 до 8 см в диаметре, медиана – 3 см. Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли колебалось в диапазоне от 3,5 до 15 см (медиана – 7 см).

Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Продолжительность хирургического вмешательства колебалась от 30 до 385 мин, медиана – 110 мин. Объем кровопотери не превышал 50 мл. Медиана длительности послеоперационного периода составила 5 (3–25) койко-дней.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 15 (23,4 %) больных. Чаще всего отмечались осложнения I степени по Clavien–Dindo (табл. 3). Наиболее серьезным осложнением являлась несостоятельность швов ушитого дефекта кишки, которая отмечена у 7 (10,9 %) больных. В 5 случаях (7,8 %) она потребовала выполнения повторного хирургического вмешательства в виде трансверзостомии. У двух пациентов проводилась консервативная терапия. Осложнения IV и V степени, такие как полиорганная недостаточность и смерть пациента, не возникали.

Из 39 больных со злокачественными новообразованиями прямой кишки отклонения от нормального послеоперационного течения имели место у 10 пациентов. В 5 случаях осложнения отмечались у пациентов в группе без ЛТ (n=28), что составило 17,2 %. Чаще осложнения отмечались у пациентов после ЛТ (ХЛТ) – 5 из 11 больных (45,5 %), однако различия не были значимыми (p=0,109). По частоте осложнений III степени по Clavien–Dindo также не было выявлено различий между пациентами со ЗНО с лучевой терапией или без нее – 18,2 % и 10,7 % соответственно (p=0,603). Частота осложнений у больных с доброкачественными новообразованиями прямой кишки существенно не отличалась от группы пациентов с РПК без ЛТ, составив 20 %, однако это были осложнения исключительно I степени.

Из 26 пациентов с аденокарциномами прямой кишки, не получавших ЛТ, при патоморфологическом исследовании удаленного препарата неинвазивная аденокарцинома pTis выявлена в 4 случаях, pT1 – в 16, pT2 – в 6 (табл. 4). Больные с инвазией в подслизистый слой дополнительно классифицированы по шкале Kikuchi: T1sm1 выявлена у 8, T1sm2 – у 3, T1sm3 – у 4, по одному пациенту данных о глубине инвазии опухоли нет.

Неблагоприятные факторы прогноза были выявлены у 12 из 26 пациентов: вовлечение циркулярной границы резекции (ЦГР) – у 4, sm3 при опухолях с инвазией в пределах подслизистого слоя – у 4, инвазия в мышечный слой – у 6, опухолевые депозиты – у 1 больного. У одной пациентки отмечены сразу три неблагоприятных фактора (инвазия опухоли в мышечный слой прямой кишки, опухолевые эмболы в мезоректальной клетчатке и вовлечение ЦГР), в связи с этим через 3 нед после ТЭМ ей была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки. Еще одному пациенту с инвазией опухоли в мышечный слой проведена химиолучевая терапия в СОД 50 Гр. В остальных клинических ситуациях проводилось активное динамическое наблюдение.

Из 11 пациентов с аденокарциномами прямой кишки, прошедших ЛТ (ХЛТ), в 2 случаях опухо-

Таблица 4/Table 4

Патоморфологическая характеристика пациентов с аденокарциномами прямой кишки

Pathomorphological characteristics of patients with rectal adenocarcinomas

Параметры/ Parameter	Больные раком прямой кишки, не получавшие ЛТ/ХЛТ (n=26)/ Rectal cancer patients, treated without RT/CRT (n=28)	Больные раком прямой кишки, получавшие ЛТ/ХДТ (n=11)/ Rectal cancer patients, treated with RT/CRT (n=11)
pT0	–	2 (18,2 %)
pTis	4 (15,4 %)	1 (9,1 %)
pT1	16 (61,5 %)	5 (45,4 %)
pT2	6 (23,1 %)	1 (9,1 %)
pT3	–	2 (18,2 %)
ЦГР ≤ 1мм/CRB ≤ 1mm	4 (15,4 %)	1 (9,1 %)
G1	17 (65,4 %)	4 (36,4 %)
G2	9 (34,6 %)	6 (54,5 %)
G3	–	1 (9,1 %)

Примечание: ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; ЦГР – циркулярная граница резекции.

Note: RT – radiation therapy; CRT – chemo-radiation therapy; CRB – circular resection margin.

левых клеток не выявлено (патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой). В одном случае опухолевые клетки располагались в пределах слизистого слоя (ypTis), в 5 случаях выявлена инвазия в подслизистый слой (ypT1sm1 – 1, ypT1sm2 – 2, ypT1sm3 – 2), в 1 – опухолевые клетки в мышечном слое (ypT2), в 2 – единичные опухолевые клетки в жировой клетчатке (ypT3). Пациенты с опухолевой инвазией ypT2 (n=2) были взяты под динамическое наблюдение, во время которого признаков местного рецидива не выявлено. По результатам патоморфологического исследования удаленного препарата двум пациентам с выявленной pT3 инвазией опухоли повторные оперативные вмешательства были предложены сразу и выполнены в ближайшее время, одному в объеме низкой передней резекции, второй – в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При медиане наблюдения 18 (1–72) мес местные рецидивы выявлены у 6 из 34 (16,7 %) больных аденокарциномами прямой кишки (трое пациентов, которым выполнены радикальные операции в ранние сроки наблюдения после ТЭМ, исключены из анализа). Не отмечено рецидивов доброкачественных новообразований прямой кишки (n=25) и нейроэндокринных опухолей (n=2).

Местные рецидивы возникли только у больных без лучевой терапии. В 5 случаях у больных с рецидивами имелась pT2 категория опухоли при патоморфологическом заключении, в 1 случае – pT1sm2. У 4 из 6 больных с местными рецидивами были выполнены низкие передние резекции прямой кишки в радикальном объеме. У 1 пациента, 87 лет с наличием тяжелой соматической патологии проведен радикальный курс химиолучевой терапии, еще у 1 пациента, изначально отказавшегося от ТМЭ, было выполнено ТЭМ с последующим курсом ЛТ, но через 1,5 года у него был выявлен местный рецидив и выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (табл. 5). Медиана наблюдения за больными после лечения, проведенного по поводу рецидива, составила 18 (7–30) мес. Все больные живы без признаков повторного рецидива опухоли.

При сравнении больных с глубиной инвазии опухоли Tis-T1sm2 и T1sm3-T2 местные рецидивы возникли в 1 из 21 (4,7 %) и 5 из 12 (41,6 %) случаев соответственно (p=0,015). Таким образом, наиболее значимым фактором развития местного рецидива являлась глубина инвазии опухоли.

Хирургическое вмешательство в объеме ТЭМ было выполнено 25 пациентам с доброкачественными новообразованиями прямой кишки (24 – аденома прямой кишки, 1 – лейомиома), медиана наблюдения за данной когортой составила 18,5 (1–65) мес, за этот период рецидивов опухоли отмечено не было.

Обсуждение

С внедрением ТЭМ в лечение злокачественных новообразований прямой кишки появилась возможность проведения органосохраняющих операций при раннем РПК. Применение ТЭМ позволило сократить объем и время оперативного вмешательства, его травматичность, снизило количество послеоперационных осложнений и сроки реабилитации. Показания к ТЭМ на протяжении многих лет не были четко определены – российские и зарубежные клинические рекомендации позволяли выполнение ТЭМ не только у больных

Таблица 5/Table 5

Рецидивы
Recurrence

№	Пол/ Gender	Возраст годы/ Age, years	Расстояние от анального края, см/ Distance from the anal, cm	pT	ЦГР, мм/ CRB, mm	Степень дифференцировки/ Tumor grade	Срок рецидива, мес/ Recurrence time, month	Лечение/ Treatment
1	М/М	87	7	2	4	G1	7	ХЛТ СОД 50 Гр + капецитабин/ CRT 50 Gr + capecitabine
2	Ж/F	51	7	1sm2	2,5	G2	14	НПР/ LAR
3	Ж/F	78	7	2	1,6	G2	17,5	НПР ПК + XELOX/ LAR+ XELOX
4	Ж/F	47	7	2	2,3	G1	20	НПР ПК + XELOX/ LAR + XELOX
5	М/М	47	4	2	0,4	G1	24	БПЭ ПК/eLAPE
6	М/М	46	7	2	1,1	G1	30	НПР ПК/LAR

Примечание: ЦГР – циркулярная граница резекции; ХЛТ – химиолучевая терапия; НПР ПК – низкая передняя резекция прямой кишки; БПЭ ПК – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Note: CRB – circular resection margin; CRT – chemo-radiation therapy; LAR – low anterior resection; eLAPE – extra-levator abdominal perineal excision of rectum.

с Т1 категорией, но и при более глубокой инвазии опухоли у пожилых и ослабленных пациентов с сопутствующей соматической патологией, вероятность благоприятного исхода радикальной резекции прямой кишки у которых была мала [12, 13]. Такой подход сопровождался высокой частотой местных рецидивов (9–25 %) при РПК I стадии, включающей T2N0M0 [12, 14]. Возможным объяснением этого является наличие микрометастазов в лимфатических узлах или жировой клетчатке мезоректума, не определяемых современными методами диагностики (МРТ, эндосонография). Риск метастазов в лимфатические узлы варьирует в зависимости от стадии опухоли и составляет 0–3 % для T1sml, 15 % для T1sm2–3 и около 25 % для рака прямой кишки Т2 [15].

Согласно отечественным [16] и некоторым зарубежным [17] рекомендациям, показаниями к ТЭМ в настоящее время являются ранние опухоли прямой кишки с инвазией в подслизистый слой без признаков поражения регионарных лимфатических узлов (Tis-T1sm1-sm2N0M0) с размером опухоли не более 3 см, поражением не более 30 % окружности кишки у больных с умеренно- или высокодифференцированными аденокарциномами прямой кишки.

Частота осложнений у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ТЭМ колеблется от 10 до 40 % [18–20], при этом она значительно выше у больных с неоадъювантной ЛТ (ХЛТ). По данным G. Rizzo et al. [20], общая частота послеоперационных осложнений составила 23,0 % и была значимо ниже в группе без ХЛТ (p<0,001). Наиболее частым осложнением являлась несостоятельность ушитого дефекта прямой кишки, которая отмечалась у 18 пациентов: у 1 из 56 (1,8 %) с ТЭМ без ХЛТ и у 17 из 46 (36,9 %) больных с неоадъювантной ХЛТ (p<0,001). Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором общая частота осложнений составила 23,4 %. Несмотря на отсутствие значимых различий, мы видим четкую тенденцию к увеличению частоты осложнений (17,8 и 45,5 %; p=0,109) и повторных хирургических вмешательств (10,7 и 18,2 %; p=0,603) у больных, получавших предоперационную ЛТ. Аналогичные результаты представлены S. Hallam et al. [21], по данным их систематического обзора, общая частота осложнений после ТЭМ составила 23 %, включая несостоятельность ушитого дефекта прямой кишки в 10 % случаев.

По результатам патоморфологического исследования радикальные хирургические вмешательства были выполнены 3 больным: в двух случаях у больных с урТ3 категорией опухоли и в 1 случае у пациентки с 3 негативными факторами прогноза, которой ранее лучевая терапия не проводилась. В остальных случаях у пациентов с единичными неблагоприятными факторами прогноза (Т2 категория, T1sm3) проводилось динамическое наблюдение.

Вопрос о возможности применения локального иссечения при хирургическом лечении больных с Т1 категорией РПК до сих пор не решен. Результаты большого количества исследований [7, 22] подтверждают более высокую частоту местных рецидивов (7–18 %) и более низкую выживаемость пациентов после ТЭМ в сравнении хирургическими вмешательствами в радикальном объеме. Так, по данным X. Serra-Aracil et al., местные рецидивы после ТЭМ наблюдаются у 11–19 % больных после хирургических вмешательств в объеме ТМЭ – 2–11 % [10]. Согласно метаанализу M. Chiniah et al., частота местных рецидивов после ТЭМ без лучевой терапии у больных с Т1 составляет 18 %, с Т2 – 37 %. В нашем исследовании частота местных рецидивов при Т1 составила 6,25 % (1 из 16), при Т2 местные рецидивы возникли у всех больных (5 из 5) [7].

Заключение

Полученные результаты, а также данные литературы свидетельствуют о необходимости выполнения радикального хирургического вмешательства у пациентов с pT2N0M0. Такая тактика ведения больных отмечена также в обзоре G. Veereman et al. [11], в котором одной из основных рекомендаций является выполнение радикальной резекции при инвазии опухолевых клеток в мышечный слой.

Одним из вариантов органосохраняющего лечения больных с распространенными опухолями прямой кишки (cT2–4N0–2) является комбинированный метод, основанный на применении на первом этапе лечения пролонгированной ЛТ в сочетании с химиотерапией. По данным различных авторов, уменьшение стадии заболевания в результате такого подхода отмечается в 25–56,4 %, а полный патоморфологический ответ – в 22,3–44 % случаев [23–25]. Показанием к ТЭМ у пациентов с хорошим ответом опухоли на проведенную ЛТ (ХЛТ) является полный или почти полный клинический ответ опухоли при эндоскопическом исследовании. Как правило, при МРТ органов малого таза у таких пациентов регистрируется либо остаточная фиброзная ткань на месте ранее определявшейся опухоли (TRG2), либо макроскопический MR-сигнал опухоли не определяется (TRG1). В наше исследование было включено 11 пациентов с Т2–Т4 клинической стадией заболевания, у которых после ЛТ (ХЛТ) был достигнут почти полный клинический ответ. У 7 пациентов до начала лечения имелись признаки поражения регионарных лимфатических узлов, которых после проведения ЛТ (ХЛТ) не было отмечено, что позволило всем им выполнить органосохраняющие оперативные вмешательства в объеме ТЭМ.

Следует заметить, что в литературе существует разное мнение по поводу ведения пациентов после

ЛТ и ТЭМ при неблагоприятных прогностических факторах, выявленных при патоморфологическом анализе удаленного препарата (инвазия ≥T1sm^3, ЦГР+, опухолевые депозиты, периневральная инвазия и т.д.). Ряд авторов в этом случае рекомендуют незамедлительно выполнять радикальное оперативное вмешательство, чтобы снизить риск рецидива [7, 26]. Другие исследователи предлагают активное динамическое наблюдение [8]. Наш незначительный опыт наблюдения (3 больных) показал отсутствие местных рецидивов. Возможным объяснением этому является тот факт, что выявляемые в стенке кишки дистрофически измененные вследствие облучения опухолевые клетки не способны привести к возникновению местного рецидива. Также возможно, что период наблюдения относительно невелик (12 мес), так как известно, что срок возникновения рецидивов после ЛТ может увеличиваться по сравнению с хирургическим лечением.

Таким образом, анализ результатов оперативных вмешательств в объеме ТЭМ по поводу опухолей прямой кишки позволяет сделать вывод о том, что данный метод является приоритетным для лечения пациентов с доброкачественными новообразованиями прямой кишки и ранним РПК (T0-1sm1-2N0M0). Метод также может применяться после ЛТ или ХЛТ у больных с инвазией опухоли ≥T1sm3, а также при РПК III стадии, при условии полного или почти полного опухолевого ответа на проведенное лечение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. С. 9–10. [*Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. P. 9–10. (in Russian)].

2. *Sgourakis G., Lanitis S., Gockel I., Kontovounisios C., Karaliotas C., Tsiftsi K., Tsiamis A., Karaliotas C.C.* Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. Am Surg. 2011 Jun; 77(6): 761–72.

3. *Doornebosch P.G., Tollenaar R.A., De Graaf E.J.* Is the increasing role of Transanal Endoscopic Microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. Acta Oncol. 2009; 48(3): 343–53. doi: 10.1080/02841860802342408.

4. *Stipa F., Tierno S.M., Russo G., Burza A.* Trans-anal minimally invasive surgery (TAMIS) versus trans-anal endoscopic microsurgery (TEM): a comparative case-control matched-pairs analysis. Surg Endosc. 2021 Apr 12. doi: 10.1007/s00464-021-08494-y.

5. *Жандаров К.Н., Ждонец С.В., Белюк К.С., Мицкевич В.А., Пакульневич Ю.Ф.* Трансанальная эндоскопическая микрохирургия доброкачественных и злокачественных новообразований прямой кишки. Новости хирургии. 2017; 25(1): 78–86. [*Zhandarov K.N., Zhdonets S.V., Belyuk K.S., Mitskevich V.A., Pakulnevich Y.F.* Transanal Endoscopic Microsurgery of Benign and Malignant Rectal Tumors. Novosti Khirurgii. 2017; 25(1): 78–86. (in Russian)].

6. *Allaix M.E., Arezzo A., Morino M.* Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer: T1 and beyond? An evidence-based review. Surg Endosc. 2016 Nov; 30(11): 4841–4852. doi: 10.1007/s00464-016-4818-9.

7. *Chiniah M., Ganganah O., Cheng Y., Sah S.K.* Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Colorectal Dis. 2016; 31(8): 1501–4. doi: 10.1007/s00384-016-2530-9.

8. *Keeping A.C., Johnson P.M., Kenyon C.R., Neumann K.* Timing of recurrences of TEM resected rectal neoplasms is variable as per the surveillance practices of one tertiary care institution. Sci Rep. 2021 Mar 22; 11(1): 6509. doi: 10.1038/s41598-021-85885-0.

9. *Peltrini R., Sacco M., Luglio G., Bucci L.* Local excision following chemoradiotherapy in T2-T3 rectal cancer: current status and critical appraisal. Updates Surg. 2020 Mar; 72(1): 29–37. doi: 10.1007/s13304-019-00689-2.

10. *Serra-Aracil X., Pericay C., Golda T., Mora L., Targarona E., Delgado S., Reina A., Vallribera F., Enriquez-Navascues J.M., Serra-Pla S., Garcia-Pacheco J.C.; TAU-TEM study group*. Non-inferiority multicenter prospective randomized controlled study of rectal cancer T2-T3s (superficial) N0, M0 undergoing neoadjuvant treatment and local excision (TEM) vs total mesorectal excision (TME). Int J Colorectal Dis. 2018 Feb; 33(2): 241–249. doi: 10.1007/s00384-017-2942-1.

11. *Veereman G., Vlayen J., Robays J., Fairon N., Stordeur S., Rolfo C., Bielen D., Bols A., Demetter P., D'hoore A., Haustermans K., Hendlisz A., Lemmers A., Leonard D., Penninckx F., Van Cutsem E., Peeters M.* Systematic review and meta-analysis of local resection or transanal endoscopic microsurgery versus radical resection in stage i rectal cancer: A real standard? Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Jun; 114: 43–52. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.008.

12. *Kidane B., Chadi S.A., Kanters S., Colquhoun P.H., Ott M.C.* Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2015 Jan; 58(1): 122–40. doi: 10.1097/DCR.0000000000000293.

13. *Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret 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.

14. *Мельников П.В., Савенков С.В., Каннер Д.Ю., Ересько Д.В., Тамразов Р.И.* Трансанальные операции в лечении опухолей прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2016; 6(1): 36–42. [*Melnikov P.V., Savenkov S.V., Kanner D.Yu., Eresko D.V., Tamrazov R.I.* Transanal operations in the treatment of rectal tumors. Oncology Coloproctology. 2016; 6 (1): 36–42 (in Russian)].

15. *Heintz A., Mörschel M., Junginger T.* Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for TI carcinoma of the rectum. Surg Endoscopy. 1998; 12(9): 1145–1148.

16. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. [Интернет]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2 (дата обращения: 01.07.2021). [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Clinical guidelines. Rectal cancer [Internet]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2 (cited: 01.07.2021). (in Russian)].

17. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer (version 1.2021) [Internet]. URL: http://www.nccn.org (cited: 02.02.2021).

18. *Bach S.P., Gilbert A., Brock K., Korsgen S., Geh I., Hill J., Gill T., Hainsworth P., Tutton M.G., Khan J., Robinson J., Steward M., Cunningham C., Levy B., Beveridge A., Handley K., Kaur M., Marchevsky N., Magill L., Russell A., Quirke P., West N.P., Sebag-Montefiore D.; TREC collaborators*. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb; 6(2):92–105. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30333-2.

19. *Xiong X., Wang C., Wang B., Shen Z., Jiang K., Gao Z., Ye Y.* Can transanal endoscopic microsurgery effectively treat T1 or T2 rectal cancer?A systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. 2021 Jun; 37: 101561. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101561.

20. *Rizzo G., Pafundi D.P., Sionne F., D'Agostino L., Pietricola G., Gambacorta M.A., Valentini V., Coco C.* Preoperative chemoradiotherapy affects postoperative outcomes and functional results in patients treated with transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms. Tech Coloproctol. 2021 Mar; 25(3): 319–331. doi: 10.1007/s10151-020-02394-4.

21. *Hallam S., Messenger D.E., Thomas M.G.* A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? Dis Colon Rectum. 2016 Oct; 59(10): 984–97. doi: 10.1097/DCR.0000000000000613.

22. *Чернышов С.В., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г.* Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017; 2: 91–101. [*Chernyshov S.V., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A., Rybakov Y.G.* Organ-preserving treatment of early rectal cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27(2): 91–101. (in Russian)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-91-101.

23. *Heafner T.A., Glasgow S.C.* A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. J Gastrointest Oncol. 2014 Oct; 5(5): 345–52. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.066.

24. *Garcia-Aguilar J., Renfro L.A., Chow O.S., Shi Q., Carrero X.W., Lynn P.B., Thomas C.R.Jr., Chan E., Cataldo P.A., Marcet J.E., Medich D.S., Johnson C.S., Oommen S.C., Wolff B.G., Pigazzi A., McNevin S.M., Pons R.K., Bleday R.* Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using

neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Nov; 16(15): 1537–1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6.

25. *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., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J.* Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. J Clin Oncol. 2019 Dec 1; 37(34): 3223–3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.

26. *Perez R.O., Habr-Gama A., São Julião G.P., Proscurshim I., Fernandez L.M., de Azevedo R.U., Vailati B.B., Fernandes F.A., Gama-Rodrigues J.* Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Following Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Outcomes of Salvage Resection for Local Recurrence. Ann Surg Oncol. 2016 Apr; 23(4): 1143–8. doi: 10.1245/s10434-015-4977-2.

Поступила/Received 26.08.2021
Принята в печать/Accepted 05.10.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авдеенко Виолетта Андреевна, студентка 5-го курса медицинского факультета Обнинского института атомной энергетики Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). E-mail: nevol@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Бродский Александр Рутеньевич, кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, хирург отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6549-7891.

Зибиров Руслан Фяритович, врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6704-9766. ORCID: 0000-0001-5252-0436.

Орехов Иван Анатольевич, младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6040-8930.

Почуев Тарас Петрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1858-0968. ORCID: 0000-0002-9243-6519.

Михалёва Юлия Юрьевна, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия).

Березовская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5837-3465. ORCID: 0000-0002-3549-4499.

Мялина Софья Анатольевна, младший научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия).

Петров Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4559-3613.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4264-5167. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авдеенко Виолетта Андреевна: сбор материала исследования, статистическая обработка данных, написание статьи.

Невольских Алексей Алексеевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Бродский Александр Рутеньевич: сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зибиров Руслан Фяритович: морфологический анализ материала, критический анализ работы.

Орехов Иван Анатольевич: сбор материала исследования, статистическая обработка данных.

Почуев Тарас Петрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Михалёва Юлия Юрьевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Березовская Татьяна Павловна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мялина Софья Анатольевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Петров Леонид Олегович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, рецензирование.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Violetta A. Avdeenko, 5th year student of the Medical Faculty of Obninsk Institute of Atomic Energy of the National Research Nuclear University (Obninsk, Russia). ORCID 0000-0002-2678-016X.
Alexey A. Nevolskikh, MD, DSc, Deputy Director, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: nevol@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0001-5961-2958.
Alexandr R. Brodsky, MD, PhD, Department of Radiation and Surgery of Abdominal Diseases, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 6549-7891.
Ruslan F. Zibirov, MD, Pathology Department, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 6704-9766. ORCID: 0000-0001-5252-0436.
Ivan A. Orekhov, Junior Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 6040-8930.
Taras P. Pochuev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 6040-8930. ORCID: 0000-9243-6519.
Yulia Yu. Mikhaleva, MD, Oncologist, Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).
Tatiana P. Berezovskaya, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Magnetic Resonance Imaging, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 5837-3465. ORCID: 0000-0002-3549-4499.
Sofia A. Myalina, Junior Researcher, Department of Magnetic Resonance Imaging, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).
Leonid O. Petrov, MD, PhD, Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 4559-3613.
Sergey A. Ivanov, MD, Professor, Director of Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 4264-5167. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

AUTHOR CONTRIBUTION

Violetta A. Avdeenko: data collection, statistical data analysis, writing of the manuscript.
Alexey A. Nevolskikh: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.
Alexandr R. Brodsky: data collection, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Ruslan F. Zibirov: data collection and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Ivan A. Orekhov: data collection, statistical data analysis.
Taras P. Pochuev: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Yulia Yu. Mikhaleva: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Tatiana P. Berezovskaya: data collection and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Sofia A. Myalina: data collection and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Leopnid O. Petrov: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Sergey A. Ivanov: study supervision, editing of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31
УДК: 616.351-006.6-089-037:615.28

Для цитирования: *Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Августинович А.В., Фролова И.Г., Усова А.В., Черемисина О.В., Спирина Л.В.* Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 23–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31

For citation: *Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Kostromitsky D.N., Avgustinovich A.V., Frolova I.G., Usova A.V., Cheremisina O.V., Spirina L.V.* Short-term outcomes of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 23–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.Ю. Добродеев[1], С.Г. Афанасьев[1], А.С. Тарасова[1], Д.Н. Костромицкий[1], А.В. Августинович[1], И.Г. Фролова[1], А.В. Усова[1], О.В. Черемисина[1], Л.В. Спирина[1,2]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru[1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2[2]

Аннотация

Цель исследования – изучить непосредственную эффективность и токсичность предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. **Материал и методы.** В период с 2018 по 2020 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено проспективное исследование, в которое было включено 47 больных операбельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки mrT3N0M0 (при наличии негативных факторов прогноза – поражение мезоректальной фасции (CRM+), низкая степень злокачественности опухоли), mrT4aN0M0 и mrT3–4aN1M0. Больные были распределены на 2 группы: в I группе (n=22) проведено 3 курса предоперационной химиотерапии FOLFOX-4 и радикальная операция, во II группе (n=25) применялось хирургическое лечение. У всех больных были выполнены лапароскопические операции в объеме передней резекции прямой кишки. **Результаты.** Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме завершена у всех 22 (100 %) больных. Снижение стадии заболевания (downstaging) после химиотерапии по данным МРТ отмечено у 16 (72,7 %) больных: по первичному очагу (T) – у 12 (54,5 %) и по лимфатическим узлам (N) – у 4 (18,2 %). Общая токсичность предоперационной химиотерапии не превышала 39,3 %, при этом выраженных нежелательных явлений зафиксировано не было. Частота радикальных операций (R0) – 100 %. Количество послеоперационных осложнений в I и II группах значимо не различалось – 18,2 и 16 % (p>0,05). Послеоперационной летальности не было. **Заключение.** Предоперационная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки демонстрирует высокую непосредственную эффективность и не оказывает отрицательного влияния на течение периоперационного периода.

Ключевые слова: рак прямой кишки; хирургическое лечение; предоперационная химиотерапия.

Добродеев Алексей Юрьевич, dobrodeev@oncology.tomsk.ru

SHORT-TERM OUTCOMES OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UPPER AMPULLARY RECTAL CANCER

A.Yu. Dobrodeev[1], S.G. Afanasyev[1], A.S. Tarasova[1], D.N. Kostromitsky[1], A.V. Avgustinovich[1], I.G. Frolova[1], A.V. Usova[1], O.V. Cheremisina[1], L.V. Spirina[1,2]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia[1]
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru[1]
Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia[2]
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia[2]

Abstract

The purpose of the study: to analyze short-term efficacy and tolerability of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal carcinoma. **Material and Methods.** A prospective study conducted at the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia) between 2018 and 2020 included 47 patients with operable cancer of the upper ampullary part of the rectum with mrT3N0M0 (mesorectal fascia involvement (CRM+) or low-grade cancer), mrT4aN0M0 and mrT3–4aN1M0. All patients were divided into two groups. Group I comprised 22 patients, who received 3 cycles of chemotherapy with FOLFOX-4 followed by surgery. Group II consisted of 25 patients, who underwent surgery alone. All patients underwent arterior resection of the rectum. **Results.** Group I patients completed all three cycles of preoperative chemotherapy. Downstaging after chemotherapy was observed in 16 (72.7 %) patients. No severe side effects of chemotherapy were found. The frequency of radical surgeries (R0) was 100 %. No significant differences in the rate of postoperative complications between the treatment groups were observed (18.2 % and 16 %, respectively, p>0.05). There were no cases of postoperative mortality. **Conclusion.** Compared with surgery alone, preoperative chemotherapy followed by surgery demonstrates a high short-term efficacy, does not adversely affect the course of the perioperative period.

Key words: rectal cancer; surgery; preoperative chemotherapy.

Введение

По данным мировой и отечественной медицинской статистики, рак прямой кишки (РПК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. В большинстве случаев РПК развивается у лиц трудоспособного возраста, что обусловливает высокую медико-социальную значимость данной проблемы.

При местнораспространенном РПК в последние годы с успехом применяется химиолучевая терапия (ХЛТ) [3–6]. В ряде исследований было показано, что в результате предоперационной ХЛТ с использованием фторпиримидинов у 50–60 % больных отмечается уменьшение опухолевого процесса, в 10–30 % случаев подтверждается полный патоморфологический ответ опухоли на проводимую терапию [7, 8]. Кроме того, по данным метаанализа [9], в случае ответа опухоли на предоперационную ХЛТ у больных РПК зафиксировано улучшение безрецидивной выживаемости.

Несмотря на определенные достижения в лечении РПК, при расположении опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки использование ХЛТ зачастую ограничено из-за высокого риска лучевых реакций и осложнений. Так, в результате короткого курса лучевой терапии, проведенного на предоперационном этапе, было выявлено повышение частоты поздних лучевых осложнений: инконтиненции кала (62 %), выделения из прямой кишки слизи (27 %) и крови (11 %) [10]. Подобные результаты были получены в ряде других рандомизированных исследований [11, 12], когда после лучевой терапии было зарегистрировано достоверное увеличение частоты анальной инконтиненции и сексуальных дисфункций, которые существенно снижали качество жизни больных РПК [13, 14]. В связи с этим в настоящее время перспективы развития противоопухолевого лечения РПК при поражении верхнеампулярного отдела связываются с использованием только предоперационной химиотерапии, без применения лучевого компонента, так как прогрессирование опухолевого процесса после ХЛТ в большинстве случаев (20–38 %) происходит за счет гематогенного метастазирования [15–17].

Предоперационная химиотерапия позволяет оценить чувствительность опухоли к цитостатикам *in vivo*, оказывает раннее воздействие на субклинические микрометастазы, сокращает объем первичной опухоли и повышает её резектабельность. При этом у больных РПК химиотерапия в отличие

от ионизирующего излучения не оказывает негативного влияния на работу сфинктерного аппарата прямой кишки [18]. В последние годы в мировой литературе появился ряд исследований по оценке эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии у больных РПК [16, 17, 19]. Следует отметить, что наиболее часто химиотерапия проводится с использованием фторпиримидинов и оксалиплатина, количество курсов химиотерапии варьирует от 4 до 6, а хирургическое лечение проводится через 4–8 нед после завершения предоперационной химиотерапии [20]. Вместе с тем предоперационная химиотерапия имеет недостатки, ограничивающие её широкое применение (повышение частоты послеоперационных осложнений и летальности). Таким образом, поиск новых вариантов противоопухолевого воздействия при РПК до сих пор является актуальной задачей современной клинической онкологии.

Целью исследования явилось изучение непосредственной эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Материал и методы

В проспективное исследование было включено 47 больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, которым в период с 2018 по 2020 г. было проведено лечение в абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Больные были распределены на две группы методом «случай-контроль»: в I группе (основной) проведены предоперационная химиотерапия и радикальная операция (22 больных), во II группе (контрольной) выполнено только хирургическое лечение (25 больных).

Критерии включения больных в исследование: операбельный рак верхнеампулярного отдела прямой кишки mrT3N0M0 (при наличии негативных факторов прогноза, таких как поражение мезоректальной фасции (CRM+) или низкая степень злокачественности опухоли), mrT4aN0M0 и mrT3–4aN1M0. Критерии исключения: положительный MSI-H статус при распространенности опухолевого процесса mrT3N0M0. Статус мутаций в генах семейства RAS и BRAF в данном исследовании не влиял на выбор тактики лечения, так как на предоперационном этапе не предполагалось проведение таргетной терапии.

Больные в сравниваемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса (табл. 1). Общее состояние больных по шкале ECOG 0–1. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 60,5 года. В большинстве случаев встречались стадии mrT3c-4aN1M0 (65,9 %), реже – mrT4aN0M0 (21,3 %) и mrT3dN0M0 (12,8 %). Гистологический тип опухоли – аденокарцинома различной степени дифференцировки. Дистальный полюс опухоли находился на расстоянии >10 см от анокутанной линии. До начала лечения всем больным выполнялось комплексное обследование, включающее МРТ органов малого таза [21], видеоколоноскопию с биопсией опухоли для гистологического исследования, СКТ органов грудной клетки и брюшной полости.

В I группе больных проводилось 3 курса предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м^2, внутривенная инфузия в течение 2 ч, в 1-й день; лейковорин в дозе 200 мг/м^2, внутривенная инфузия в течение 2 ч, в 1–2-й дни; 5-фторурацил в дозе 400 мг/м^2, внутривенно струйно и 600 мг/м^2, внутривенная инфузия в течение 22 ч, в 1–2-й дни). Интервал между курсами химиотерапии составлял 2 нед, хирургическое лечение после завершения предоперационной химиотерапии выполнялось через 3–4 нед. Изучение непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии осуществлялось на основании данных МРТ органов малого таза с ис-

Таблица 1/Table1

Общая характеристика больных

General characteristics of patients

Параметры/ Parameters	Химиотерапия + операция/ Chemotherapy + surgery (n=22)	Операция/Surgery (n=25)	Всего/Total (n=47)
Пол/Gender			
Мужчины/Male	13 (59,1 %)	15 (60 %)	28 (59,6 %)
Женщины/Female	9 (40,9 %)	10 (40 %)	19 (40,4 %)
Средний возраст, лет/Age, years	58,9 (43–72)	62,1 (46–75)	60,5 (43–75)
Стадия/Stage			
mrT3dN0M0	3 (13,6 %)	3 (12 %)	6 (12,8 %)
mrT4aN0M0	4 (18,2 %)	6 (24 %)	10 (21,3 %)
mrT3cN1M0	-	1 (4 %)	1 (2,1 %)
mrT4aN1M0	15 (68,2 %)	15 (60 %)	30 (63,8 %)

пользованием шкалы RECIST 1.1. Нежелательные явления химиотерапии оценивались по критериям CTCAE (v.4.03).

Хирургическое лечение в основной и контрольной группе включало лапароскопическую переднюю резекцию прямой кишки. Формирование межкишечного анастомоза выполнялось при помощи циркулярного сшивающего аппарата. Дополнительно с целью защиты анастомоза проводилось наложение колостомы. Характер и степень тяжести послеоперационных осложнений оценивались по критериям классификации Clavien–Dindo (2004). После операции по стандартным показаниям проводилась адъювантная химиотерапия.

С целью оценки лечебного патоморфоза (ЛП) использовалась схема, предложенная Г.А. Лавниковой: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Для обработки полученных результатов применялся пакет программ «Statistica for Window» (версия 8.0). Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов медико-биологической статистики.

Результаты

Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме была завершена у всех 22 (100 %) больных основной группы; таким образом, всего было проведено 66 курсов химиотерапии. По данным МРТ органов малого таза в результате 3 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 у 16 (72,7 %) больных зафиксирован частичный ответ опухоли, у 6 (27,3 %) больных – стабилизация. Случаев полного ответа и прогрессирования опухолевого процесса не было.

При анализе эффективности предоперационной химиотерапии выявлено снижение распространенности опухолевого процесса по первичному очагу (T) у 12 (54,5 %) больных и по регионарным лимфатическим узлам (N) у 4 (18,2 %) больных (табл. 2). Таким образом, снижение стадии заболевания (downstaging) после проведенной химиотерапии составило 72,7 %.

Общая токсичность предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 составила 39,3 % и включала: тошноту/рвоту – 9 (13,6 %) случаев, лейкопению I и II степени – 10 (15,2 %) и 4 (6 %) случаев соответственно, стоматит I степени – 3 (4,5 %) случая. Развившиеся нежелательные явления не препятствовали продолжению химиотерапии, не требовали редукции доз препаратов и не влияли на сроки проведения хирургического лечения. С целью коррекции побочных эффектов химиотерапии использовалась стандартная симптоматическая терапия.

Хирургическое лечение в обеих группах было проведено в радикальном (R0) объеме у всех больных (100 %). В процессе выполнения оперативных вмешательств каких-либо особенностей не было. Следует отметить, что интраоперационных осложнений, связанных с предоперационной химиотерапией, не отмечалось. Медиана времени от завершения предоперационной химиотерапии до проведения хирургического лечения составила 25 дней.

В раннем послеоперационном периоде осложнения в основной группе возникли у 4 (18,2 %) больных, в контрольной группе – у 4 (16 %) пациентов (табл. 3), значимых различий по частоте и структуре послеоперационных осложнений между группами не выявлено ($p>0,05$). Одним из серьезных осложнений в обеих группах являлась недостаточность колоанального анастомоза (4,3 %). Во всех случаях данные осложнения были купированы консервативно, так как у больных были наложены превентивные колостомы. Послеоперационные пневмонии (6,4 %) зафиксированы только у больных пожилого возраста (старше 65 лет) с сопутствующей бронхо-легочной патологией, протекали без дыхательной недостаточности и благополучно разрешились после проведения патогенетической терапии. Необходимо отметить, что в I группе у 1 (4,5 %) больного в связи с внутрибрюшным кровотечением потребовалось повторное оперативное вмешательство.

Наибольшее повреждающее действие цитостатиков на опухоль, соответствующее III степени лечебного патоморфоза, было зафиксировано у 3 (13,6 %) больных РПК (табл. 4). Более часто регистрировался ЛП II и I степени – 11 (50 %) и 8 (36,4 %) больных соответственно. Случаев полного патоморфологического ответа опухоли (ЛП IV степени) не отмечено.

В группе хирургического лечения результаты предоперационного стадирования по данным МРТ были сопоставлены с данными послеоперационного патоморфологического исследования опухоли (табл. 5). При клинической оценке распространенности опухолевого процесса отмечено занижение стадии по индексу T в 1 (4 %) случае и по индексу N – в 2 (8 %) наблюдениях.

В послеоперационном периоде при T_4 и N+ у 18 (81,8 %) больных в основной группе и у 22 (88 %) больных в группе контроля проводилась адъювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-4 общей длительностью до 6 мес, включая время предоперационного лечения.

Обсуждение

Выживаемость больных РПК после хирургического лечения зависит от исходной распространенности опухолевого процесса: если при T1–2 5-летняя выживаемость достигает 80–90 %, то при T3–4 она существенно снижается и не превышает 20–30 %. В связи с этим актуальной является задача

Таблица 2/Table2

Динамика распространенности опухоли после химиотерапии
Changes in the extent of tumor involvement

До лечения/Before treatment		После химиотерапии/After chemotherapy		Downstaging
mrT4a	19 (86,4 %)	mrT4a	7 (31,8 %)	12 (54,5 %)
mrT3d	3 (13,6 %)	mrT3a mrT3b mrT3c mrT3d	2 (9,1 %) 4 (18,2 %) 6 (27,3 %) 3 (13,6 %)	
mrN1	15 (68,2 %)	mrN1	11 (50 %)	4 (18,2 %)
mrN0	7 (31,8 %)	mrN0	11 (50 %)	
Всего	22 (100 %)	22 (100 %)		16 (72,7 %)

Таблица 3/Table 3

Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo (2004)
The frequency of postoperative complications according to the Slavien – Dindo scale (2004)

Степень/ Grade	Осложнение/ Type of complication	Химиотерапия + операция/ Chemotherapy + surgery (n=22)	Операция/Surgery (n=25)	Всего/Total (n=47)
I	Атония мочевого пузыря/ Atony of bladder	1 (4,5 %)	–	1 (2,1 %)
	Нагноение раны/ Suppuration of the wound	–	1 (4 %)	1 (2,1 %)
II	Пневмония/ Pneumonia	1 (4,5 %)	2 (8 %)	3 (6,4 %)
	Недостаточность анастомоза/ Leakage of anastomosis	1 (4,5 %)	1 (4 %)	2 (4,3 %)
IIIb	Кровотечение/ Bleeding	1 (4,5 %)	–	1 (2,1 %)

Таблица 4/Table4

Лечебный патоморфоз опухоли
Pathological response

Лечебный патоморфоз опухоли/ Pathological response	Количество больных Number of patients
I степень/Grade I	8 (36,4 %)
II степень/Grade II	11 (50 %)
III степень/Grade III	3 (13,6 %)
IV степень/Grade IV	–
Всего/Total	22 (100 %)

Таблица 5/Table 5

Соотношение клинического и морфологического стадирования
Relationship between clinical and morphological staging

До лечения/Before treatment		После операции/After surgery	
mrT3dN0M0	3 (12 %)	pT3N0M0	3 (12 %)
mrT4aN0M0	6 (24 %)	pT4aN0M0	5 (20 %)
		pT3N1M0	1 (4 %)
mrT3cN1M0	1 (4 %)	pT3N1M0	1 (4 %)
mrT4aN1M0	15 (60 %)	pT4aN1M0	14 (56 %)
		pT4aN2M0	1 (4 %)

по снижению стадии заболевания (downstaging), что позволяет надеяться на повышение показателей выживаемости больных. В данной ситуации при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки приоритетным направлением является сочетание хирургического лечения с химиотерапией.

При отсутствии предоперационного лечения у больных с pT4N0 или pT1–4N+, а также с pT3N0 при наличии негативных факторов прогноза (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная/периневральная инвазия и др.) показано проведение адъювантной химиотерапии. Следует отметить, что в сравнении с послеоперационным лечением эффективность предоперационной химиотерапии существенно выше, а токсичность меньше. В связи с этим перспективным является использование предоперационной химиотерапии, которая назначается при исходно операбельных процессах с целью уменьшения объема опухоли, достижения патоморфологического ответа и улучшения выживаемости больных.

В литературе широко обсуждается возможность использования предоперационной химиотерапии у больных РПК [16, 17, 19, 20]. При этом наиболее часто применяются схемы химиотерапии с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (mFOLFOX-6, XELOX) либо комбинации химиотерапии с таргетными препаратами. По данным разных авторов, количество курсов предоперационной химиотерапии колеблется от 4 до 6, что обеспечивает высокие показатели объективного ответа опухоли на проводимую терапию, особенно при сочетании химиотерапии и таргетной терапии. Вместе с тем увеличение количества курсов предоперационного лечения зачастую влечет за собой повышение количества нежелательных явлений. В исследовании M. Koizumi et al. [17] у больных РПК со стадией, соответствующей cT3–4NM0, полный патоморфологический ответ опухоли после 6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX-6 составил 7,6 %. Несмотря на использование модифицированной схемы химиотерапии, провести лечение в запланированном объеме из-за развившихся токсических реакций не удалось в 6,7 % случаев. В целом нежелательные явления в процессе химиотерапии были отмечены в 80 % наблюдений. Наиболее часто встречались такие осложнения, как периферическая нейропатия (53,3 %), лейкопения (36,7 %), тошнота (33,3 %), повышение трансаминаз (13,3 %) и ладонно-подошвенный синдром (10 %). При этом в 23,3 % случаев лейкопения имела III–IV степень токсичности.

По данным D. Schrag et al. [16], при РПК cT3N– и cT3N+ в результате 6 курсов mFOLFOX-6 + бевацизумаб полный морфологический ответ опухоли достиг 25 %. Однако у 6,3 % больных предоперационное лечение не было завершено вследствие сердечно-сосудистых осложнений (аритмия и стенокардия). Особого внимания заслуживает исследование J. Hasegawa et al. [22], в котором у больных РПК с высоким риском прогрессирования (T4 или N+) после 4 курсов XELOX+бевацизумаб ответ опухоли, подтвержденный морфологически, был зафиксирован у 21,7 % больных, включая полный ответ (4,3 %). Отмечено снижение стадии заболевания (downstaging) по индексу T (69,9 %) и N (78,9 %). При этом у 28 % больных выполнить лечебную программу в полном объеме не представилось возможным из-за токсических реакций: анемия (44 %), нейтропения (28 %); периферическая нейропатия (52 %), артериальная гипертензия (20 %) и кровотечение (16 %). Кроме того, в процессе химиотерапии у 16,7 % больных потребовалась редукция дозы цитостатиков.

По данным нашего исследования, после 3 курсов химиотерапии FOLFOX-4 случаев полного патоморфологического ответа зафиксировано не было. При оценке клинического эффекта предоперационной химиотерапии наиболее часто регистрировался частичный ответ опухоли (72,7 %). В результате проведенного лечения было выявлено снижение стадии опухолевого процесса (downstaging) по индексу T (54,5 %) и N (18,2 %), что соотносится с литературными данными [22].

Выбор схемы FOLFOX-4 для использования на предоперационном этапе был обусловлен хорошей переносимостью и небольшой длительностью курса химиотерапии с полным контролем введения препаратов. Кроме того, учитывая данные литературы о высоком уровне нежелательных явлений при использовании 4–6 курсов химиотерапии [16, 17, 23], для снижения побочных эффектов проводимого лечения мы сократили объем предоперационной химиотерапии до 3 курсов. В итоге, предоперационная химиотерапия FOLFOX-4 в основной группе была проведена в запланированном объеме у всех больных, без редукции дозировок препаратов, с приемлемым профилем токсичности: тошнота/рвота (13,6 %), лейкопения I (15,2 %) и II (6 %) степени, стоматит I (4,5 %) степени. При этом осложнения химиотерапии носили кратковременный характер и успешно купировались на фоне медикаментозной терапии.

При анализе результатов хирургического лечения отмечено, что частота выполнения радикальных операций (R0) после предоперационной химиотерапии, по данным разных авторов, достигает 90–100 % [17, 22, 23], а уровень послеоперационных осложнений колеблется от 26,1 % до 43 %, включая недостаточность анастомоза (4,3–27,8 %), кишечную непроходимость (4,3–20 %), раневой (6,6–23,3 %) и тазовый (10 %) сепсис, восходящую инфекцию мочеполовых путей (10 %), кровотечение (4,3 %) и некроз стомы (3,3 %), по поводу чего в ряде случаев потребовались повторные оперативные вмешательства.

В нашем исследовании радикальные операции были проведены у всех больных (100 %). В раннем

послеоперационном периоде значимых отличий по частоте осложнений в основной (18,2 %) и контрольной (16 %) группах не зафиксировано (p>0,05). При этом характер послеоперационных осложнений соответствовал I–IIIb степени по шкале Clavien–Dindo (2004): атония мочевого пузыря (2,1 %), нагноение раны (2,1 %), пневмония (6,4 %), недостаточность анастомоза (4,3 %) и кровотечение (2,1 %). В целом, структура послеоперационных осложнений не отличалась от литературных данных, но частота осложнений была ниже среднестатистических значений [17, 21, 22], что мы связываем с использованием меньшего количества курсов предоперационной химиотерапии.

При сопоставлении данных клинического и морфологического стадирования подтверждено, что предоперационная МРТ характеризуется минимальным уровнем диагностических ошибок – различия по индексам T и N составили 4 и 8 % соответственно. Таким образом, проведение МРТ до начала лечения позволяет с высокой точностью определить исходную распространенность опухоли и планировать тактику лечения, избегая потенциально избыточного назначения предоперационной химиотерапии.

Важным показателем эффективности проводимого лечения является выживаемость онкологических больных. По мере набора клинического материала и достижения 3-летнего периода наблюдения планируется оценить безрецидивную и общую выживаемость больных в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик опухоли и объективного ответа на предоперационную химиотерапию.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило возможность использования предоперационной химиотерапии FOLFOX-4 у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, в том числе при наличии негативных факторов прогноза и высокого риска прогрессирования заболевания (mrT3N0 с CRM+ или низкой степенью злокачественности опухоли, mrT4a или mrN+). Предоперационная химиотерапия FOLFOX-4 при отсутствии серьезных нежелательных явлений приводит к выраженному повреждению опухоли, не оказывая при этом негативного влияния на течение интра- и послеоперационного периода. Непосредственные показатели при использовании предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки являются обнадеживающими, однако отдаленные результаты лечения требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 250 с. [*Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 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; 68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.

3. *Расулов А.О., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. Худоеров Д.Х., Козлов Н.А., Сураева Ю.Э., Балясникова С.С.* Органосохраняющее лечение рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2016; 6(4): 13-17. [*Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Kuz'michev D.V., Khudoerov D.H., Kozlov N.A., Suraeva Yu. E., Balyasnikova S.S.* Organ saving treatment of rectal cancer. Pelvic Surgery and Oncology. 2016; 6(4): 13–17. (in Russian)]. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-13-17.

4. *McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J.* Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD008368. doi: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.

5. *Oronsky B., Reid T., Larson C., Knox S.J.* Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. Semin Oncol. 2020 Feb; 47(1): 85–92. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.001.

6. *Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Августинович А.В., Арасова А.С., Волков М.Ю., Урмонов У.Б., Димча А.А., Старцева Ж.А., Плаксеева Д.А., Усова А.В., Спирина Л.В.* Органосохраняющее лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Вопросы онкологии. 2019; 65(6): 850–854. [*Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu., Avgustinovich A.V., Tarasova A.S., Volkov M.Yu., Urmonov U.B., Dimcha A.A., Startseva J.A., Plakseeva D.A., Usova A.V., Spirina L.V.* Organ saving treatment of low rectal cancer. Problems in Oncology. 2019; 65(6): 850–854. (In Russian)].

7. *Ferrari L., Fichera A.* Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. Gastroenterol Rep. 2015; 3(4): 277–88. doi: 10.1093/gastro/gov039.

8. *Rödel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Wolff H.A., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Wittekind C., Ströbel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.; German Rectal Cancer Study.* Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(8): 979–989. doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00159-X..

9. *Lee Y., Hsieh C., Chuang J.* Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2013; 58(9): 1093–101. doi: 10.1097/DCR.0b013e318298e36b

10. *Peeters K.C., van de Velde C.J., Leer J.W., Martijn H., Junggeburt J.M., Kranenbarg E.K., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Marijnen C.A.* Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. J. Clin. Oncol. 2005 Sep 1; 23(25): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2005.14.779.

11. *Marijnen C., van de Velde C., Putter H., van den Brink M., Maas C.P., Martijn H., Rutten H.J., Wiggers T., Kranenbarg E.K., Leer J.W., Stiggelbout A.M.* Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol. 2005; 23(9): 1847–58.

12. *Stephens R.J., Thompson L.C., Quirke P., Grieve R., Couture J., Griffiths G.O., Sebag-Montefiore D.* Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2010 Sep 20; 28 (27): 4233–9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5264

13. *Nishizawa Y., Saito N., Fujii S., Ito M., Sugito M., Kobayashi A., Nishizawa Y.* Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. Dig Surg. 2012; 29: 439–445. doi: 10.1159/000345586.

14. *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., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J.* Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. J Clin Oncol. 2019; 37: 3223–3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.

15. *Bosset J., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J.C.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. N Engl J Med. 2006; 14(355): 1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829.

16. *Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., Gonen M., Hollywood E., Cercek A., Reidy-Lagunes D.L., Gollub M.J., Shia J., Guillem J.G., Temple L.K., Paty P.B., Saltz L.B.* Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. J Clin Oncol. 2014 Feb 20; 32(6): 513–8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904.

17. *Koizumi M., Yamada T., Shinji S., Yokoyama Y., Takahashi G., Iwai T., Takeda K., Hara K., Ohta K., Uchida E., Yoshida H.* Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer. In Vivo. 2018 Jul-Aug; 32(4): 937–943. doi: 10.21873/invivo.11332.

18. *Nishizawa Y., Fujii S., Saito N., Ito M., Nakajima K., Ochiai A., Sugito M., Kobayashi A., Nishizawa Y.* Differences in tissue degeneration between preoperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy for colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2012; 27(8): 1047–53. doi: 10.1007/s00384-012-1434-6

19. *Cercek A., Weiser M.R., Goodman K.A.* Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation J Clin Oncol. 2010, 28: 15 suppl.: 3649–3649.

20. *Sakuyama N., Kojima M., Kawano S., Matsuda Y., Mino-Kenudson M., Ochiai A., Ito M.* Area of residual tumor is a robust prognostic marker for patients with rectal cancer undergoing preoperative therapy. Cancer Sci. 2018 Mar; 109(3): 871–878. doi: 10.1111/cas.13521.

21. *Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С.* Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 74–80. [*Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S.* Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012; 5: 74–80. (in Russian)].

22. *Hasegawa J., Nishimura J., Mizushima T., Miyake Y., Kim H.M., Takemoto H., Tamagawa H., Noura S., Fujii M., Fujie Y., Kato T., Miwa H., Takemasa I., Ikeda M., Yamamoto H., Sekimoto M., Nezu R., Doki Y., Mori M.* Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 May; 73(5): 1079–87. doi: 10.1007/s00280-014-2417-9.

23. *Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A. Sakamoto E., Inoue M., Kobayashi S., Tojima Y., Yoshioka Y., Nakayama G., Yatsuya H., Ohmiya N., Goto H., Nagino M.* Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43(10): 964–71. doi: 10.1093/jjco/hyt115.

Received/Поступила 09.09.2021
Accepted/Принята в печать 06.11.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063. Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

Костромицкий Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

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. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3000-6564. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добродеев Алексей Юрьевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тарасова Анна Сергеевна: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Костромицкий Дмитрий Николаевич: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Августинович Александра Владимировна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фролова Ирина Георгиевна: сбор и обработка данных.

Усова Анна Владимировна: сбор и обработка данных.

Черемисина Ольга Владимировна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Спирина Людмила Викторовна: 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

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.
Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.
Anna S. Tarasova, MD, PhD, Researcher, Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.
Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.
Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581.
Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.
Anna V. Usova, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1679-010X.
Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.
Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochimestry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department Of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Сибирский государственный медицинский университет (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexey Yu. Dobrodeev: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.
Sergey G. Afanasyev: study analysis, critical revision for the important intellectual content.
Anna S. Tarasova: study analysis, statistical analysis.
Dmitry N. Kostromitsky: study analysis, statistical analysis.
Alexandra V. Avgustinovich: study analysis, critical revision for the important intellectual content.
Irina G. Frolova: data collection and analysis.
Anna V. Usova: data collection and analysis.
Olga V. Cheremisina: study analysis, critical revision for the important intellectual content.
Ludmila V. Spirina: 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.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-32-40
УДК: 616.65-006.6-089.87

Для цитирования: *Зырянов А.В., Суриков А.С., Кельн А.А., Пономарев А.В., Собенин В.Г.* Значение оперативного доступа при проведении простатэктомии у пациентов с аномальной анатомией предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 32–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-32-40
For citation: *Zyryanov A.V., Surikov A.S., Keln A.A., Ponomarev A.V., Sobenin V.G.* The importance of surgical access in the treatment of patients with prostate cancer and abnormal prostate anatomy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 32–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-32-40

ЗНАЧЕНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОСТАТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛЬНОЙ АНАТОМИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Зырянов[1], А.С. Суриков[3,4], А.А. Кельн[2,3,4], А.В. Пономарев[3,4], В.Г. Собенин[3,4]

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия[1]
Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3[1]
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия[2]
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: artyom-keln@yandex.ru[2]
ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень, Россия[3]
Россия, 625000, Тюмень, ул. Барнаульская, 32[3]
Областной урологический центр, АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень, Россия[4]
Россия, 625000, г. Тюмень. ул. Юрия Семовских, 8/1[4]

Аннотация

Введение. Увеличенный объем предстательной железы у пациентов с подтвержденным раком предстательной железы (РПЖ) встречается в ~10 % случаев. Ограничения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, связанные с большим объемом простаты и обструктивной симптоматикой, определяют радикальную простатэктомию (РП) как единственно возможный метод лечения рака простаты. **Цель исследования** – определить значение операционного доступа при радикальной простатэктомии у пациентов с аномальной анатомией предстательной железы. **Материал и методы.** Группу исследования составили пациенты с объемом предстательной железы более 80 см^3 (n=40), которым выполнена робот-ассистированная простатэктомия. В группу сравнения вошли пациенты с аналогичным объемом предстательной железы, которым выполнена открытая позадилонная радикальная простатэктомия (n=44). Группы сопоставимы по возрасту и уровню исходного ПСА. Средний объем предстательной железы в основной группе составил 112,2 ± 26 см^3 (80–195 см^3), в группе сравнения – 109,8 ± 18,7см^3 (80–158 см^3) (p>0,05). Пациенты обеих групп имели благоприятные морфологические характеристики. **Результаты.** Разница средних показателей времени операции составила 65 мин в пользу открытого доступа (p<0,05). Средний объём кровопотери в основной группе составил 282,5 ± 227,5 мл (50–1000 мл), при 505,7 ± 382,3 мл (50–2000 мл) – в контрольной группе. При робот-ассистированной простатэктомии не было случаев положительного хирургического края, при открытой позадилонной радикальной простатэктомии этот показатель составил 6,9 % (p<0,05). При робот-ассистированной простатэктомии получены лучшие результаты по критерию удержания мочи (p<0,05). Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость не имели значимых различий в сравниваемых группах. **Выводы.** Использование роботического доступа у группы пациентов с увеличенным объемом предстательной железы (≥ 80 см^3) позволяет добиться лучших функциональных и онкологических результатов лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, объем предстательной железы, робот-ассистированная простатэктомия, открытая позадилонная простатэктомия.

Кельн Артем Александрович, artyom-keln@yandex.ru

THE IMPORTANCE OF SURGICAL ACCESS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND ABNORMAL PROSTATE ANATOMY

A.V. Zyryanov[1], A.S. Surikov[3,4], A.A. Keln[2,3,4], A.V. Ponomarev[3,4], V.G. Sobenin[3,4]

Ekaterinburg State Medical University, Ekaterinburg, Russia[1]
3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia[1]
Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia[2]
54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russia. E-mail: artyom-keln@yandex.ru[2]
Multispecialty Clinical Medical Center «Medical City», Tyumen, Russia[3]
32, Barnaul'skaya St., Tyumen, 625000, Russia[3]
Regional Urological Center, MH «Neftyannik», Tyumen, Russia[4]
8/1, Yuriy Semovsky str., Tyumen, 625000, Russia[4]

Abstract

Background. The increased volume of the prostate in patients with confirmed prostate cancer (PC) is observed in 10 % of cases. The limitations of external beam radiotherapy and brachytherapy associated with large prostate volume and obstructive symptoms define radical prostatectomy (RP) as the only possible treatment for prostate cancer in these patients. **The purpose of the study** was to determine the importance of the surgical approach in radical prostatectomy in patients with abnormal anatomy of the prostate. **Material and Methods.** The study group consisted of patients with a prostate volume of more than 80 cm^3 (n=40) who underwent a robot prostatectomy. The comparison group was represented by patients also selected by the prostate volume ≥ 80 cm^3, who underwent classical open prostatectomy (n=44). The groups were comparable in age and PSA level. The average prostate volume in the study group was 112.2 ± 26 cm^3 (80–195 cm^3). The average prostate volume in the comparison group was 109.8 ± 18.7 cm^3 (80–158 cm^3) (p>0.05). Both groups had favorable morphological characteristics. **Results.** The average surgery time difference was 65 minutes in favor of the open prostatectomy (p<0.05). The average blood loss volume in the study group was 282.5 ± 227.5 ml (50–1000 ml). The average blood loss volume in the group with open prostatectomy was 505.7 ± 382.3 ml (50–2000 ml). Positive surgical margin in the robotic prostatectomy was not detected, at 6.9 % in the group with open prostatectomy (p<0.05). According to the criterion of urinary continence, the best results were obtained in the group of robotic prostatectomy (p<0.05). Overall and relapse-free 5-year survival did not show a statistically significant difference. **Conclusion.** The use of robotic prostatectomy in a group of patients with a large prostate volume (≥ 80 cm^3) allows us to achieve better functional and oncological outcomes.

Key words: prostatae cancer, prostate volume, robot prostatectomy, open prostatectomy.

Введение

В 2018 г. рак предстательной железы (РПЖ) занял второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и третье место в структуре онкологической смертности (8,2 %). В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 238 тыс. больных РПЖ, при этом среднегодовой темп прироста составил 5,92 % [1]. Помимо роста числа условно «стандартных» больных РПЖ, в клинической практике все чаще встречаются пациенты с аномальной анатомией предстательной железы (ПЖ). В нашем исследовании под аномальной анатомией подразумеваются выраженное увеличение ПЖ (с формированием внутрипузырной, боковых долей простаты) и следствия этих изменений [2]. Известны ограничения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, связанные с большим объемом ПЖ и обструктивной симптоматикой [3, 4]. Таким образом, у данной группы пациентов радикальная простатэктомия (РП) является методом выбора.

Выраженный рост объема ПЖ у пациентов с РПЖ выявляется примерно в 10 % случаев [5, 6]. Дискутабельным остается вопрос о размере, при котором ПЖ считается крупной, применительно к РП. В литературе представлены различные точки зрения, в первую очередь разнится показатель объема ПЖ, в среднем он варьирует от 70 до 100 $см^3$. Однако не всегда размер ПЖ оценивают по показателю объема, то есть в $см^3$. Во многих работах простата оценивается по весу удаленного макропрепарата в граммах [5, 7]. На наш взгляд, размер ПЖ должен определяться ее объемом в $см^3$, так как именно объем, а не вес вызывает сложности во время операции.

Анатомически данная аномалия влечет за собой ограничение рабочего пространства в малом тазу, расширение венозных сосудов и коллатералей и повышение риска кровотечения. Формирование внутрипузырных частей ПЖ (медиальная доля, боковые доли) с истончением шейки мочевого пузыря (МП) в ходе операции практически всегда ведет к

широкому отверстию шейки МП и риску повреждения устьев мочеточников. Данные изменения могут также служить причиной укорочения функциональной части уретры и, как следствие, послеоперационного недержания мочи [6, 8]. Технически вышеназванные факторы значительно усложняют выполнение РП вне зависимости от доступа: открытый позадилонный, лапароскопический, экстраперитонеальный, робот-асситированный.

В литературе по данной тематике представлено незначительное количество исследований. Значение объема ПЖ в ходе РП в рамках открытого доступа впервые оценил A.V. D'Amico et al. в 1998 г. Крупный размер ПЖ был определен как >75 см^3. У данной группы пациентов были отмечены хорошие морфологические характеристики: стадия pT2 – в 85 %; показатель Глиссона 6 баллов – в 78 % случаев. Положительный хирургический край (ПХК) был выявлен в 5 % случаев, наблюдалась общая 4-летняя выживаемость, равная 100 % [9].

Исследование C.M. Chang et al. было посвящено оценке результатов лапароскопической радикальной простатэктомии (ЛРП) при увеличении объема ПЖ (средний объем составил 98 г). Отмечено увеличение среднего времени операции на 14 мин по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Показатель ПХК при крупных ПЖ составил 10,5 %, тогда как при ПЖ меньшего объема он равнялся 22,9 % (p=0,01). Объем кровопотери гемотрансфузии, длительность стационарного лечения, продолжительность катетеризации и частота осложнений не имели значимых различий [7].

K.C. Zorn et al. провели анализ результатов лечения группы пациентов после робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) с объемом ПЖ < 80см^3 и ≥ 80см^3. Выявлены существенные различия в частоте ПХК между группами (p=0,002), с тенденцией по снижению данного показателя у пациентов с большим объемом ПЖ. Значимых различий по оперативному времени и объему кровопотери не выявлено [10]. Следует также отметить ряд работ, оценивающих влияние внутрипузырной доли на ход операции. Описаны возможные варианты преодоления схожих клинических ситуаций [11–13]. Таким образом, выраженное увеличение объема ПЖ у пациента с РПЖ может серьезно усложнить проведение операции и повлиять на результаты лечения.

Цель исследования – определить значение операционного доступа при радикальной простатэктомии у пациентов с аномальной анатомией предстательной железы.

Материал и методы

За период с 2014 по 2018 г. в областном урологическом центре г. Тюмени было выполнено 442 РАРП и 368 РП. Основным критерием отбора пациентов послужил показатель объема ПЖ в см^3. При анализе литературы и на основе собственного опыта было определено клинически значимое увеличение объем ПЖ как ≥80 см^3. Оценка объема ПЖ осуществлялась преимущественно по результатам мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов малого таза (мпМРТ) с внутривенным усилением. При наличии противопоказаний к выполнению мпМРТ контрольным становилось трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), которое проводилось накануне операции. В ходе предоперационного обследования производилась оценка конфигурация ПЖ: наличие внутрипузырной, боковых долей, близость устьев мочеточников, ширина дорзального венозного комплекса (ДВК), длина «свободной» уретры и, конечно, степень опухолевого распространения. Планирование операции осуществлялось в зависимости от представленных данных (рис.1). Для проведения РАРП операционная была оснащена роботической платформой Da Vinci Si (Intuitive surgical inc., США). В хирургическую бригаду входили четыре хирурга с опытом выполнения простатэктомии в различных доступах.

Группу исследования составили 40 пациентов с объемом ПЖ более 80 см^3, которым выполнялась РАРП. В контрольную группу включены 44 больных с объемом ПЖ≥80 см^3, которым была выполнена открытая позадилонная РП (таблица). Сравниваемые группы сопоставимы по возрасту, который в среднем у больных в группе исследования составил 65,15 ± 4,26 (55–74) года, в контрольной группе – 66 ± 3,87 (54–73) года (p>0,05). Средний уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) в основной и контрольной группах равнялся 12,6 ± 3,75 (7,1–26,6) нг/мл и 13,8 ± 7,2 (5,9–46) нг/мл (p>0,05). Уровень ПСА выше 20 нг/мл в основной группе определялся в 4 (10 %), в контрольной группе – в 5 (11,4 %) случаях соответственно. При оценке уровня ПСА было выявлено, что этот показатель был больше привязан к объему ПЖ, чем к распространенности РПЖ. Средний объем ПЖ в основной группе составил 112,2 ± 26 (80–195) см^3, в контрольной группе – 109,8 ± 18,7 (80–158) см^3 (p>0,05). При РАРП выраженные медиальные и боковые части ПЖ выявлены в 25 (62,5 %), при открытой позадилонной РП – в 26 (59 %) случаях.

Закономерно, что у большинства пациентов присутствовали симптомы со стороны нижних мочевых путей (СНМП) разной степени выраженности. Согласно данным опросников, в группе исследования до операции средний уровень IPSS (International Prostate Symptom Score) составил 21,4 (5–32) балла, в группе контроля – 19,7 (8–31) балла, что отражает тяжелую обструктивную симптоматику. Показатель качества жизни (QoL) до операции, отражающий полную неудовлетворенность собственным здоровьем, в сравниваемых группах составил 4,8 (2–6) и 4,5 (2–6) балла соответственно.

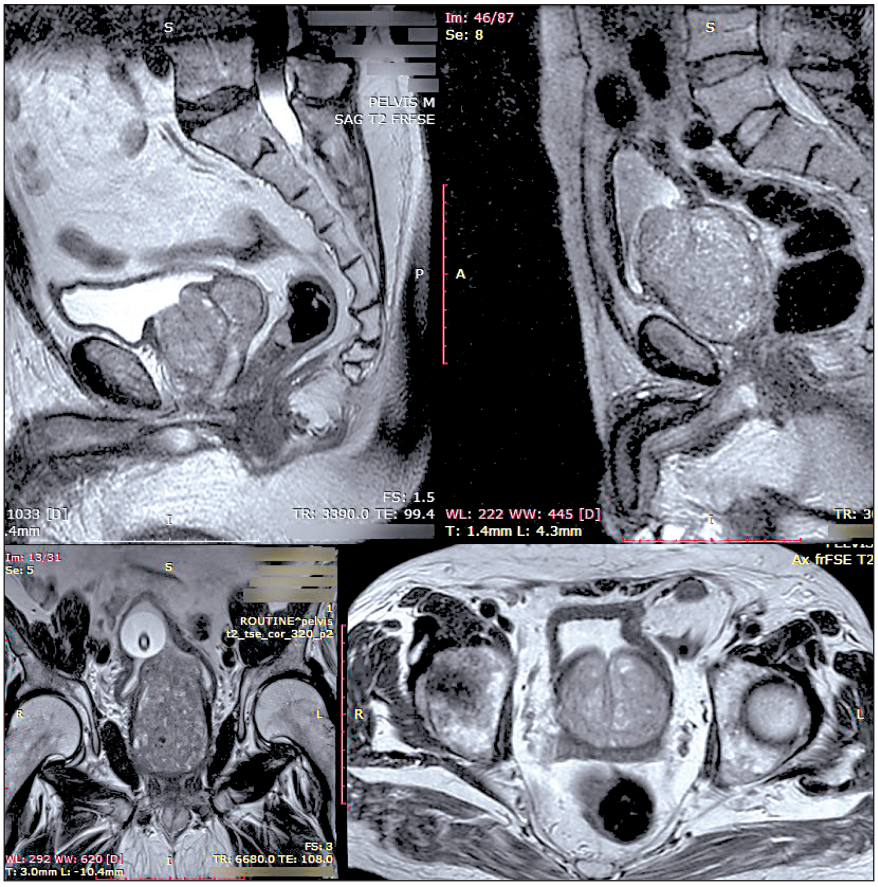


Рис. 1. Варианты конфигураций ПЖ у пациентов с РПЖ и крупным размером предстательной железы (мпМРТ, режим Т2)
Fig. 1. Variants of prostatae configurations in patients with prostate cancer and large prostate size (mpMRI, T2 mode)

Некоторым пациентам на дооперационном этапе установлена эпицистостома: в основной группе – у 4 (10 %), в контрольной – у 6 (13,8 %) пациентов. Лабораторные признаки почечной недостаточности присутствовали в 4 (12,5 %) и в 8 (18,4 %) случаях соответственно. По данным обследования у 1 (2,5 %) и 2 (4,6 %) пациентов соответственно диагностированы камни мочевого пузыря (в максимальном измерении до 3 см). Признаки инфекции мочевых путей наблюдались в основной группе у 5 (12,5 %), в контрольной группе – у 8 (18,4 %) пациентов, из них с наличием эпицистостомы в 10 и 13,8 % соответственно. Общее количество пациентов в сравниваемых группах, имеющих урологические осложнения до операции, составило 10 (25 %) и 14 (32,2 %) соответственно.

Дооперационное стадирование наглядно отразило преобладание в обеих группах локализованного РПЖ – 95 и 90,8 % ($p>0,05$) соответственно. Следует также отметить наличие высокой степени дифференцировки опухоли по данным морфологического исследования биопсийного материала: показатель Глиссона – 6 (3 + 3) у 90 % больных в основной группе и 7 (3 + 4) у 90,8 % пациентов в группе контроля ($p>0,05$) (таблица). На дооперационном этапе признаков метастазирования в регионарные лимфатические узлы по данным мпМРТ не выявлено.

Результаты

При открытой позадилонной РП операция начинается с классического позадилонного доступа. Особенностью хирургического вмешательства у пациентов обеих групп являлось выраженное ограничение рабочего пространства в малом тазу за счет увеличенного объема ПЖ. Это особенно ощущается при открытой операции в ходе непрерывной тракции, а также при прошивании дорзального венозного комплекса (ДВК), когда практически полностью отсутствует визуализация ввиду отдавливания «зоны интереса». В этой ситуации существует риск выраженного кровотечения из зоны ДВК. Манипуляции по выделению уретры и апекса ПЖ также крайне затруднены, к тому же существует опасность, что не вся простатическая ткань будет удалена. Такая диссекция чревата получением ПХК. Кроме того, чрезвычайно трудно сохранить функциональную часть уретры.

В ходе роботической операции при правильной экспозиции простаты ДВК прошивается без особенных затруднений (рис. 2). Более того, прошивание в ходе РАРП также возможно после полного пересечения последнего без значимого повышения кровопотери. При такой хирургической методике возможно сохранение максимальной длины мочеиспускательного канала и его сфинктера даже при выраженных анатомических изменениях ПЖ. Технически наиболее сложным

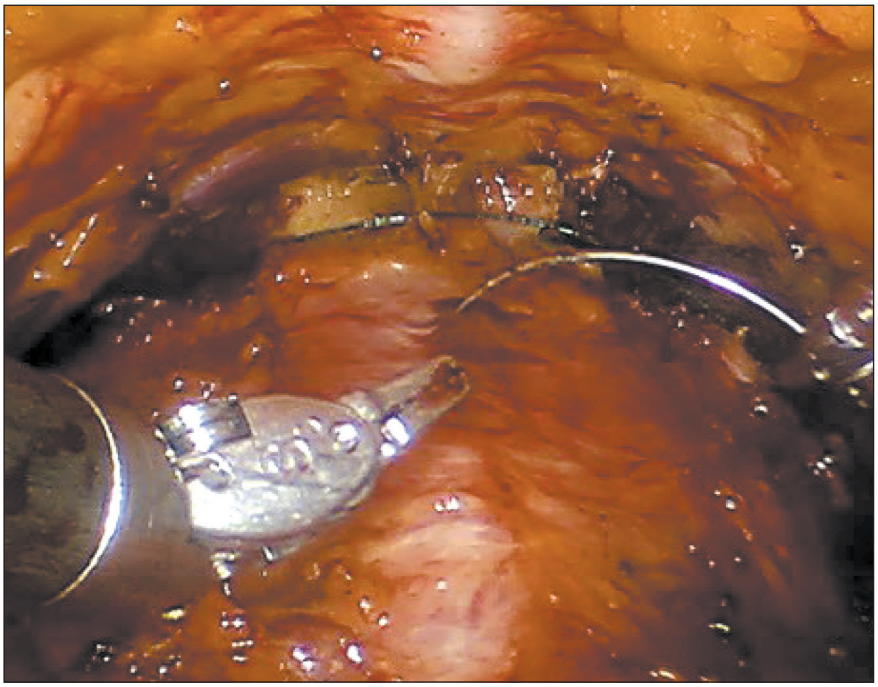


Рис. 2. Вид операционного поля при прошивании ДВК в ходе РАРП
Fig. 2. View of the operating field when flashing DVK during an robotic operation

этапом является диссекция шейки МП при наличии средних и боковых долей ПЖ. Практически во всех случаях при открытой операции приходилось прибегать к пластическим методикам сужения шейки МП, несмотря на то, что на данном этапе ПЖ уже выделена и находится в удобной для хирурга позиции.

РАРП выполнялась по антеградной методике, при этом выделение шейки МП проходило при еще фиксированном апексе ПЖ. В клиническую практику нами внедрена методика, при которой выполняется диссекция медиальной доли ПЖ при сохранении 1⁄3 распластанной шейки МП и удалении ее 2⁄3 вместе с макропрепаратом (рис. 3). В этом случае удается сохранить нижнюю полуокружность шейки МП. В группе РАРП пластические методики выполнялись у 8 (20 %) пациентов.

В ходе подобных операций повреждение устьев МП, ввиду их близости к внутрипузырным частям ПЖ, является одним из опасных осложнений. Если возникает сомнение в локации и сохранности устьев, необходимо прибегнуть к приемам по окрашиванию мочи. В одном случае при РП произошло

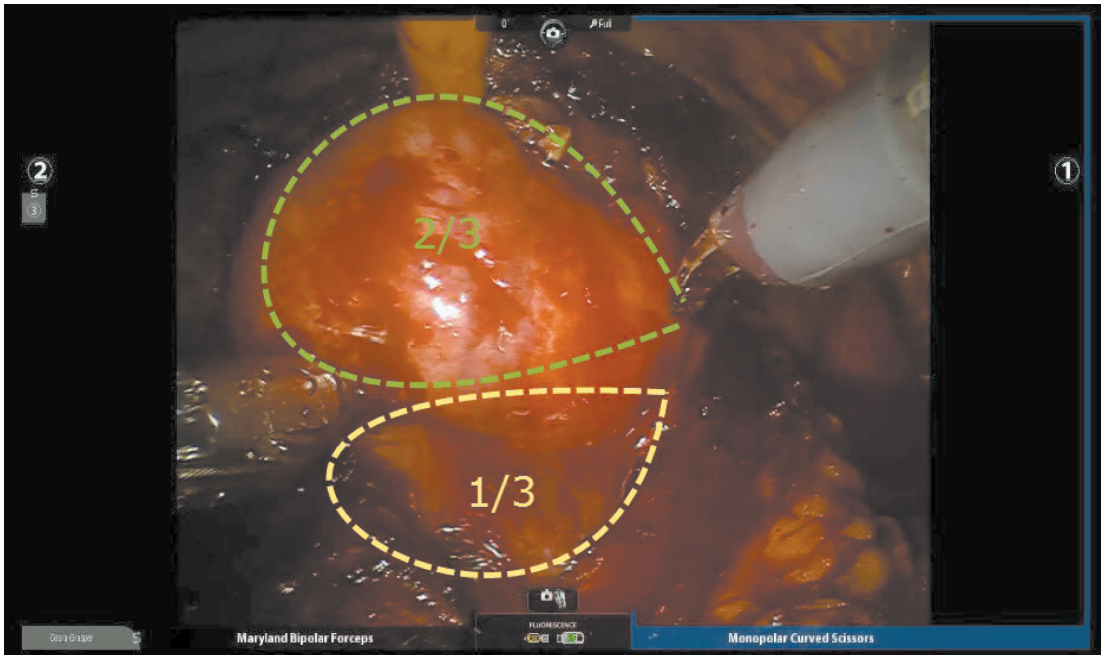


Рис. 3. Методика выделения шейки мочевого пузыря в ходе РАРП
Fig. 3. Dissection technique of the bladder neck during RARP

Таблица/Table

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Показатели/ Parameters	Основная группа (РАРП, объем простаты ≥80см^3), n=40/ Study group (RARP, prostate volume ≥80 cm^3), n=40	Контрольная группа (РП, объем простаты ≥80см^3), n=44/ Control group (RP, prostate volume ≥80 cm^3), n=44	p
Средний возраст, лет/ Median age, years	65,15 (55–74)	66 (54–73)	>0,05
Средний уровень ПСА, нг/мл/ Median PSA level, ng/ml	12,6 (7,1–26,6)	13,8 (5,9–46)	>0,05
Средний объем ПЖ, см^3/ Average prostate volume, cm^3	112,2 (80–195)	109,8 (80–158)	>0,05
Показатель Глиссона по результатам биопсии/Biopsy Gleason score			
≤ 6	23 (57,5 %)	27 (61,3 %)	>0,05
7 (3 + 4)	13 (32,5 %)	13 (29,5 %)	
7 (4 + 3)	-	1 (2,3 %)	
8	4 (10 %)	3 (6,9 %)	
Клиническая стадия/Clinical stage			
cT1c	4 (10 %)	2 (4,5 %)	> 0,05
cT2a	16 (40 %)	17 (38,6 %)	
cT2b	7 (17,5 %)	9 (20,4 %)	
cT2c	11 (27,5 %)	12 (27,2 %)	
cT3a	2 (5 %)	4 (9,2 %)	

краевое повреждение устья мочеточника, что потребовало стентирования. Позднее уретральный катетер был удален вместе со стентом на 7-е сут после РП.

После удаления крупной ПЖ между шейкой МП и уретрой возникает значительный диастаз, его устранение в ходе РАРП возможно с применением шва Рокко. Данный прием выполняется с целью снижения натяжения тканей в зоне везикоуретрального анастомоза (ВУА) и уменьшения риска его несостоятельности. В ходе открытой операции при различных методиках наложения анастомоза отсутствует возможность использовать данный прием. При формировании анастомоза для профилактики прорезывания швов на истонченной шейке МП и уретре целесообразно применять гладкую монофиламентную нить. При открытом доступе анастомоз выполняется 6 отдельными узловыми швами, которые затягиваются вслепую, по тактильным ощущениям хирурга, что не всегда обеспечивает полную герметичность. Однако забрюшинный характер операции сглаживает подобные явления. При РАРП, с учетом использования внутрибрюшинного доступа, должна быть реализована полная герметичность анастомоза.

Анализируя особенности открытой позадилонной РП следует отметить трудозатраты хирургической бригады. Объективно данный показатель оценить крайне трудно. Однако каждый хирург, сталкивающийся с подобной ситуацией, знает, как высока цена успешного завершения операции. С этой точки зрения неоспоримы преимущества робота: оператор находится за консолью, на удобном стуле, управляет манипуляторами, ориентируясь в трехмерном пространстве.

При сравнении непосредственных результатов в основной и контрольной группах установлено, что по продолжительности РП превзошла РАРП (включено время установки роботической платформы) – 184,5 ± 52,7 (120–300) мин против 119,5 ± ± 21,5 (60–220) мин. В среднем, разница составила 65 мин (p<0,05). При этом средний объём кровопотери в основной группе составил 282,5 ± 227,5 (50–1000) мл, при открытой позадилонной РП – 505,7 ± 382,3 (50–2000) мл. Гемотрансфузия потребовалась в 1 (2,5 %) и 3 (6,8 %) случаях соответственно. Средний койко-день в основной группе составил 9,6 ± 2,8 (8–25), в группе контроля –11,3 ± 3 (8–18), различия в 1,7 койко-дня оказались статистически значимыми (p<0,002).

Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 7 (17,5 %), в группе контроля – у 8 (18,4 %) больных. Осложнения I и II степени по шкале Clavien–Dindo после РАРП отмечены в 5 (12,5 %), при открытой позадилонной РП – в 6 (13,8 %) случаях. Характер осложнений I и II степе-

ни в обеих группах: гематомы ложа ПЖ, нагноение послеоперационной раны, задержка мочеиспускания после удаления катетера (разрешилось временной повторной катетеризацией).

Осложнения, требующие повторного вмешательства (IIIb степени по шкале Clavien–Dindo), зарегистрированы в основной группе у 2 (12,5 %) больных, в виде несостоятельности ВУА. Производилась установка наружных мочеточниковых катетеров с двух сторон, срок дренирования мочевого пузыря продлевался до 14 сут. При открытых операциях несостоятельность ВУА наблюдалась в 2 (4,6 %) случаях, что потребовало только более продолжительного срока установки уретрального катетера. Осложнений IV и V степени по шкале Clavien–Dindo не было.

По результатам патоморфологического исследования операционного материала отмечена «миграция» стадии в сторону большей местной распространенности РПЖ. В группе РАРП частота стадии pT3a-T3b составила 27,5 %, в группе контроля – 31,8 %. Поражение лимфатических узлов выявлено в 1 (2,3 %) случае в контрольной группе, различия оказались статистически не значимыми ($p>0,05$). Данных за ПХК в основной группе не было выявлено вне зависимости от локализации опухолевого процесса, в контрольной группе ПХК отмечен в 3 (6,9 %) наблюдениях ($p<0,05$).

Средний период наблюдения после завершения лечения в основной группе составил 30 (3–60) мес, при этом биохимический рецидив (БР) (ПСА>0,2 нг/мл) отмечен у 3 (7,5 %) пациентов. В группе контроля средний период наблюдения составил 36,8 (3–60) мес, БР выявлен у 6 (13,6 %) больных ($p<0,05$). Сравнительный анализ общей и безрецидивной 5-летней выживаемости не показал статистически значимых различий.

Качество удержания мочи оценивалось при помощи количественного прокладочного теста (pad-тест). Неудовлетворительным уровнем континенции считалось использование более одной мужской прокладки в сутки. Через год после РАРП функция удержания мочи была восстановлена у 36 (90 %) больных. При этом уже через 3 мес уровень континенции составил 77,5 % (n=31). В контрольной группе через 12 мес после РП получены худшие функциональные результаты – полное удержание мочи при физических нагрузках отмечено в 81,8 % случаев ($p<0,05$).

В обеих группах было выполнено анкетирование стандартными опросниками IPSS и QoL. Дооперационные результаты отражают тяжелую обструктивную симптоматику в сравниваемых группах: средний показатель – 21,4 и 19,7 балла соответственно. Спустя год после операции аналогичный показатель в группе РАРП составил 1,9 балла, в группе РП – 1,5 балла. Динамика показателя качества жизни: в основной группе до операции – 4,8 балла, через год после лечения – 1,3 балла; в группе контроля – 4,5 и 1,5 балла соответственно. Пациенты обеих группах отмечают выраженное улучшение субъективной оценки качества жизни после операции.

Обсуждение

Анализ литературы позволяет утверждать, что в отечественных и зарубежных публикациях не представлено исследований, полностью повторяющих концепцию нашего исследования. Большинство авторов проводят сравнение разных объемов ПЖ при едином операционном подходе. Соответственно, они стремятся выявить влияние объема ПЖ на результаты оперативного лечения [5, 7, 10]. В частности, S. Alessandro et al. попытались оценить значение операционного доступа у больных РПЖ в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Однако в их исследовании увеличенный объем ПЖ был определен как >70 $см^3$. Было сформировано две группы: открытой (n=66) и лапароскопической хирургии (n=54). Выявлено, что при ЛРП увеличивается время операции при сокращении объема кровопотери ($p<0,001$). Функциональные и онкологические результаты не имели значимых различий [14].

Основными отличиями нашего исследования являются следующие обстоятельства: в первую очередь в характеристиках пациентов обеих групп стоит отметить увеличение среднего возраста – 65,15 и 66 лет соответственно. Закономерным выглядит увеличение объема ПЖ у более пожилых мужчин, хотя это зависит и от индивидуальных особенностей организма. Обращает на себя внимание высокий средний уровень ПСА в обеих группах (таблица), что не вполне соответствует данным клинического стадирования – локализованные формы РПЖ в группе РАРП были выявлены в 95 %, в группе открытой позадилонной РП – в 90,8 % случаев. В процессе анализа литературы и собственных данных нашло подтверждение предположение, согласно которому увеличение размеров гиперплазированной ткани в ПЖ также способствует существенному повышению ПСА [15]. Таким образом, отдельно уровень ПСА у данной категории больных не зависит от объема опухолевой ткани и, соответственно, не имеет значимого значения в прогнозе общей выживаемости [16].

По нашим данным, основные интраоперационные показатели в сравниваемых группах значимо отличались в зависимости от использованной хирургической методики. Преимущество по времени операции закономерно получено при открытой позадилонной РП. Отмечена разница в объеме кровопотери в пользу РАРП почти в 2 раза. Это связано как с более адекватной диссекцией в ходе операции, так и с положительным давлением в брюшной полости за счет карбоксиперитонеума [17].

Как известно, локализованные образования ПЖ не имеют клинических проявлений [18]. Однако в нашем исследовании большинство больных имели выраженные обструктивные симптомы. В ходе как открытой, так и роботической операции были решены 2 задачи: лечение РПЖ и устранение мочевой обструкции. Поэтому в обеих группах при оценке показателя QoL наблюдалась выраженная положительная тенденция. В отношении частоты восстановления полного и раннего (3 мес) удержания мочи группа РАРП получила объективное преимущество. Возможно, это обусловлено более прецизионной работой в важных анатомических зонах (зона апекса ПЖ и шейки МП). Также получены преимущества в роботическом доступе при анализе частоты ПХК, что можно связать с лучшей визуализацией и более точной диссекцией тканей. Закономерно, что в основной группе значимо реже наблюдались БР [19]. Однако при среднем периоде наблюдения 30 и 36,8 мес после завершения лечения в сравниваемых группах не получено значимых различий между показателями выживаемости. Возможно, что для адекватной оценки отдаленных онкологических результатов требуется более длительный период наблюдения и больший набор клинического материала.

Заключение

Роботический доступ при простатэктомии по поводу рака предстательной железы у пациентов с объемом ПЖ≥80 см^3 требует большего времени на вмешательство, но снижает объем кровопотери и гемотрансфузии, более удобен, точен и эргономичен для оперирующего хирурга, снижает частоту ПХК при отсутствии различий в показателях выживаемости, значимо улучшает показатели удержания мочи и качества жизни после оперативного лечения. Использование роботического доступа у данной категории больных РПЖ позволяет добиться лучших функциональных и онкологических результатов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [*Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V.* Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].

2. *Кельн А.А., Зырянов А.В., Измайлов А.А., Зотов П.Б., Знобищев В.Г., Пономарев А.В.* Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы. Онкоурология. 2019; 1: 66–74. [*Keln A.A., Zyryanov A.V., Izmailov A.A., Zotov P.B., Znobishchev V.G., Ponomarev A.V.* Comparative analysis of adverse events when using various methods of prostate biopsy. Oncourology. 2019; 1: 66–74. (in Russian)].

3. *European Association of Urology.* Guidelines European Association of Urology. 2018; P. 233–234.

4. *Dell'Oglio P., Mottrie A., Mazzone E.* Robot-assisted radical prostatectomy vs. open radical prostatectomy: latest evidences on perioperative, functional and oncological outcomes. Curr Opin Urol. 2020 Jan; 30(1): 73–78. doi: 10.1097/MOU.0000000000000688.

5. *Skolarus T.A., Hedgepeth R.C., Zhang Y., Weizer A.Z., Montgomery J.S., Miller D.C., Wood D.P.Jr., Hollenbeck B.K.* Does robotic technology mitigate the challenges of large prostate size? Urology. 2010 Nov; 76(5): 1117–21. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.060.

6. *Dotzauer R., La Torre A., Thomas A., Brandt M.P., Böhm K., Mager R., Borgmann H., Jäger W., Kurosch M., Höfner T., Ruckes C., Haferkamp A., Tsaur I.* Robot-assisted simple prostatectomy versus open simple prostatectomy: a single-center comparison. World J Urol. 2021 Jan; 39(1): 149–156. doi: 10.1007/s00345-020-03168-1.

7. *Chang C.M., Moon D., Gianduzzo T.R., Eden C.G.* The impact of prostate size in laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol. 2005 Aug; 48(2): 285–90. doi: 10.1016/j.eururo.2005.04.029.

8. *Зырянов А.В., Пономарев А.В., Смирнов В.О., Суриков А.С.* Технические особенности выполнения робот-ассистированной простатэктомии у пациентов с выраженным увеличением простаты в объеме. Креативная хирургия и онкология. 2018; 8(2): 117–124. [*Zyryanov A.V., Ponomarev A.V., Smirnov V.O., Surikov A.S.* Technical features of robot-assisted prostatectomy in patients with very enlarged prostates. Creative Surgery and Oncology. 2018; 8(2): 117–124. doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-2-33-40. (in Russian)].

9. *D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Tomaszewski J.E., Wein A.* A prostate gland volume of more than 75 cm3 predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. Urology. 1998; 52: 631.

10. *Zorn K.C., Orvieto M.A., Mikhail A.A., Gofrit O.N., Lin S., Schaeffer A.J., Shalhav A.L., Zagaja G.P.* Effect of prostate weight on operative and postoperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Urology. 2007 Feb; 69(2): 300–5. doi: 10.1016/j.urology.2006.10.021.

11. *Sarle R., Tewari A., Hemal A.K., Menon M.* Robotic-assisted anatomic radical prostatectomy: technical difficulties due to a large median lobe. Urol Int. 2005; 74(1): 92–4. doi: 10.1159/000082717.

12. *Rehman J., Chughtai B., Guru K., Shabsigh R., Samadi D.B.* Management of an enlarged median lobe with ureteral orifices at the margin of bladder neck during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Can J Urol. 2009; 16(1): 4490–4.

13. *Meeks J.J., Zhao L., Greco K.A., Macejko A., Nadler R.B.* Impact of prostate median lobe anatomy on robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Urology. 2009 Feb; 73(2): 323–7. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.484.

14. *Alessandro S., Alessandro G., Susanna C., Michele I., Francesca D.Q., Andrea F., Von Heland M., Vincenzo G., Stefano S.* Laparoscopic versus open radical prostatectomy in high prostate volume cases: impact on oncological and functional results. Int Braz J Urol. 2016 Mar-Apr; 42(2): 223–33. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0385.

15. *Cao L., Yang Z., Qi L., Chen M.* Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 May; 98(22): e15770. doi: 10.1097/MD.0000000000015770.

16. *Du Y., Long Q., Guan B., Mu L., Tian J., Jiang Y., Bai X., Wu D.* Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2018 Jan 14; 24: 272–287. doi: 10.12659/msm.907092.

17. *De Groote R., Nathan A., De Bleser E., Pavan N., Sridhar A., Kelly J., Sooriakumaran P., Briggs T., Nathan S.* Techniques and Outcomes of Salvage Robot-Assisted Radical Prostatectomy (sRARP). Eur Urol. 2020 Dec; 78(6): 885–892. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.003.

18. *Weaver P.E., Smith L.A., Sharma P., Keesari R., Al Mekdash H., de Riese W.T.* Quantitative measurements of prostate capsule and gland density and their correlation to prostate size: possible clinical implications in prostate cancer. Int Urol Nephrol. 2020; 52(10): 1829–37. doi: 10.1007/s11255-020-02527-6.

19. *Coughlin G.D., Yaxley J.W., Chambers S.K., Occhipinti S., Samaratunga H., Zajdlewicz L., Teloken P., Dunglison N., Williams S., Lavin M.F., Gardiner R.A.* Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol. 2018 Aug; 19(8): 1051–60. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7.

Поступила/Received 14.04.2021
Принята в печать/Accepted 24.08.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург, Россия). SPIN-код: 6193-4204. ORCID: 0000-0001-8105-7233.
Суриков Александр Сергеевич, врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень, Россия). ORCID: 0000-0003-1238-4761.
Кельн Артем Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом урологии ТюмГМУ; врач-онколог ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», врач отделения онкоурологии АО МСЧ «Нефтяник», (г. Тюмень, Россия). E-mail: artyom-keln@yandex.ru. SPIN-код: 9633-0276. ORCID: 0000-0002-5071-0604.
Пономарев Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», (г. Тюмень, Россия). SPIN-код: 7539-8400. ORCID: 0000-0002-8343-9435.
Собенин Вячеслав Геннадьевич, врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», (г. Тюмень, Россия). ORCID: 0000-0002-9240-3792.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зырянов Александр Владимирович: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи.
Суриков Александр Сергеевич: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Кельн Артем Александрович: получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Пономарев Алексей Владимирович: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи.
Собенин Вячеслав Геннадьевич: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr V. Zyryanov, MD, DSc, Professor, Head of Urology Department, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). SPIN-код: 6193-4204. ORCID: 0000-0001-8105-7233.
Alexandr S. Surikov, MD, Urologic Oncology Department, Regional Urology Center «Neftyannik» (Tyumen, Russia). ORCID: 0000-0003-1238-4761.
Artem A. Keln, MD, PhD, Oncology Department, Tyumen State Medical University; Oncologist, Urologic Oncology Department, Regional Urology Center «Neftyannik» (Tyumen, Russia). E-mail: artyom-keln@yandex.ru. SPIN-код: 9633-0276. ORCID: 0000-0002-5071-0604.
Alexey V. Ponomarev, MD, PhD, Head of Urologic Oncology Department, Regional Urology Center «Neftyannik» (Tyumen, Russia). SPIN-код: 7539-8400. ORCID: 0000-0002-8343-9435.
Vyacheslav G. Sobenin, MD, Physician, Urologic Oncology Department, Regional Urology Center «Neftyannik» (Tyumen, Russia). ORCID: 0000-0002-9240-3792.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexandr V. Zyryanov: study design, editing of the manuscript.
Alexandr S. Surikov: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Artem A. Keln: data collection and analysis.
Alexey V. Ponomarev: reviewing of publications, editing of the manuscript.
Vyacheslav G. Sobenin: data collection and analysis.

Funding
This study required no finding.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-41-54
УДК: 618.19-006.6:577.21

Для цитирования: *Сметанникова Н.А., Абдурашитов М.А., Акишев А.Г., Поздняков П.И., Дубинин Е.В., Карпов А.Б., Вихлянов И.В., Никитин М.К., Солдатова С.М., Нетесова Н.А.* Применение GLAD-ПЦР-анализа для изучения метилирования ДНК в регуляторных областях генов-онкосупрессоров при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 41–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-41-54
For citation: *Smetannikova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Pozdnyakov P.I., Dubinin E.V., Karpov A.B., Vihlyanov I.V., Nikitin M.K., Soldatova S.M., Netesova N.A.* GLAD-PCR assay of DNA methylation sites in regulatory regions of some tumor-suppressor genes in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 41–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-41-54

ПРИМЕНЕНИЕ GLAD-ПЦР-АНАЛИЗА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В РЕГУЛЯТОРНЫХ ОБЛАСТЯХ ГЕНОВ-ОНКОСУПРЕССОРОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Сметанникова[1], М.А. Абдурашитов[2], А.Г. Акишев[2], П.И. Поздняков[1], Е.В. Дубинин[3], А.Б. Карпов[4,5], И.В. Вихлянов[6], М.К. Никитин[6], С.М. Солдатова[7], Н.А. Нетесова[1]

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия[1]
Россия, 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово. E-mail: smetannikova@vector.nsc.ru[1]
ООО «СибЭнзайм», г. Новосибирск, Россия[2]
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2/12[2]
ООО «ЭпиДжин», г. Новосибирск, Россия[3]
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Инженерная, 18[3]
ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России, г. Северск, Россия[4]
Россия, 636039, г. Северск, Коммунистический пр-т, 87[4]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия[5]
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2[5]
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия[6]
Россия, 656045, г. Барнаул, ул. Змеиногорский тракт, 110к[6]
ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, г. Северск, Россия[7]
Россия, 636000, г. Северск, ул. Мира, 4[7]

Аннотация

Аберрантное метилирование ДНК на начальных стадиях канцерогенеза приводит к инактивации ряда генов и показано для многих онкологических заболеваний. Ранее с помощью метода GLAD-ПЦР анализа нами были выявлены аберрантно метилированные сайты R(5mC)GY, которые могут рассматриваться как эпигенетические маркеры при диагностике колоректального рака, рака легкого и рака желудка. При раке молочной железы, по литературным данным, наблюдается метилирование регуляторных участков генов *ALX4*, *BMP2*, *CCND2*, *CDH13*, *CDX1*, *FOXA1*, *GALR1*, *GATA5*, *GREM1*, *HIC1*, *HMX2*, *HS3ST2*, *HOXC10*, *ICAM5*, *LAMA1*, *RARB*, *RASSF1A*, *RUNX3*, *RXRG*, *RYR2*, *SFRP2*, *SOX17*, *TERT* и *ZNF613*. В настоящей работе было проведено определение аберрантно метилированных сайтов RCGY в регуляторных участках данных генов в препаратах ДНК из тканей рака молочной железы. Анализ образцов ДНК из операционного материала опухолей (n=30) и морфологически неизмененных тканей молочной железы (n=22) показал высокую диагностическую эффективность панели маркеров, включающей сайты R(5mC)GY в составе генов *CCND2*, *BMP2*, *GALR1*, *SOX17*, *HMX2* и *HS3ST2*: суммарные показатели чувствительности и специфичности составляют 90,0 и 100,0 % соответственно.

Ключевые слова: рак молочной железы, гены-онкосупрессоры, метилирование ДНК, GLAD-ПЦР-анализ.

Сметанникова Наталья Анатольевна, smetannikova@vector.nsc.ru

GLAD-PCR ASSAY OF DNA METHYLATION SITES IN REGULATORY REGIONS OF SOME TUMOR-SUPPRESSOR GENES IN BREAST CANCER

N.A. Smetannikova[1], M.A. Abdurashitov[2], A.G. Akishev[2], P.I. Pozdnyakov[1], E.V. Dubinin[3], A.B. Karpov[4,5], I.V. Vihlyanov[6], M.K. Nikitin[6], S.M. Soldatova[7], N.A. Netesova[1]

State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Russia[1]
630559, Novosibirsk region, Koltsovo, Russia[1]
SibEnzyme Ltd, Novosibirsk, Russia[2]
2/12, Ac. Timakov Street, 630117, Novosibirsk, Russia[2]
EpiGene Ltd, Novosibirsk, Russia[3]
18, Inzhenernaya Street, 630090, Novosibirsk, Russia[3]
Seversk Biophysical Research Centre, Seversk, Russia[4]
87, Kommunistitcheskiy Ave., 636039, Seversk, Russia[4]
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[5]
2, Moskovskiy Trakt, 634050, Tomsk, Russia[5]
Altai Regional Oncology Center, Barnaul, Russia[6]
110k, Zmeinogorskiy Trakt, 656045, Barnaul, Russia[6]
Siberian Federal Research and Clinical Centre, Seversk, Russia[7]
4, Mira Street, 636000, Seversk, Russia[7]

Abstract

Hypermethylation of the RCGY sites is shown for many cancer diseases. Such aberrant methylation, suppressing the gene activity, occurs at early stages of carcinogenesis. Recently, using GLAD-PCR assay, we have detected aberrantly methylated RCGY sites, which can be considered to be epigenetic markers of colorectal, lung, and gastric cancers. In breast cancer, methylation of the regulatory regions of *ALX4*, *BMP2*, *CCND2*, *CDH13*, *CDX1*, *FOXA1*, *GALR1*, *GATA5*, *GREM1*, *HIC1*, *HMX2*, *HS3ST2*, *HOXC10*, *ICAM5*, *LAMA1*, *RARB*, *RASSF1A*, *RUNX3*, *RXRG*, *RYR2*, *SFRP2*, *SOX17*, *TERT*, and *ZNF613* tumor-suppressor genes is reported. In the present work, we determined aberrantly methylated RCGY sites in the regulatory regions of these genes in DNA preparations from breast cancer tissues. The study of DNA samples from 30 tumor and 22 normal mammary tissue samples demonstrates a high diagnostic potential of selected R(5mC)GY sites in regulatory regions of *CCND2*, *BMP2*, *GALR1*, *SOX17*, *HMX2*, and *HS3ST2* genes with total index of sensitivity and specificity for R(5mC)GY detection in tumor DNA 90.0 % and 100.0 %, respectively.

Key words: breast cancer, tumor-suppressor genes, DNA methylation, GLAD-PCR assay.

Введение

В 2020 г. рак молочной железы (РМЖ) стал наиболее распространенным злокачественным новообразованием во всем мире: ~2,3 млн выявленных случаев составили 11,7 % от всех впервые зарегистрированных случаев рака. По числу летальных исходов (более 685 тыс.) РМЖ вышел на пятое место в структуре общей смертности от онкологических заболеваний [1]. Основная причина высокой смертности заключается в том, что в 40–70 % случаев диагностируется РМЖ III–IV стадий, что определяет неблагоприятный прогноз [2]. При раннем выявлении (стадии IA–IIB) РМЖ пятилетняя выживаемость достигает 99 % [3].

Наиболее перспективным направлением ранней диагностики РМЖ считается эпигенетический анализ: определение в ДНК опухолевых клеток метильных групп, присоединенных к цитозиновым основаниям в регуляторных участках генов-онкосупрессоров, уровень экспрессии которых при этом значительно снижается. Данная модификация геномной ДНК обнаруживается уже на начальных стадиях канцерогенеза, что имеет решающее значение для раннего выявления онкологических заболеваний, включая РМЖ [4].

Аберрантное метилирование ДНК с образованием 5-метилцитозина (5mC) осуществляется ДНК-метилтрансферазами Dnmt3a и Dnmt3b, узнающими преимущественно сайт RCGY (где R – A или G, Y – T или C). В результате в обеих цепях ДНК возникает модифицированная последовательность R(5mC)GY [5]. Способность метилзависимой ДНК-эндонуклеазы GlaI специфически распознавать и расщеплять (как показано стрелкой) именно сайты R(5mC)↓GY позволила нам разработать способ идентификации сайта R(5mC)GY в конкретной позиции генома [6]. Данный метод, получивший название GLAD-ПЦР, мы впослед-

ствии применили для исследования статуса метилирования генов-онкосупрессоров в опухолевых тканях при колоректальном раке, раке легкого и желудка [7–10].

GLAD-ПЦР-анализ включает три стадии: 1) гидролиз ДНК ферментом GlaI (G); 2) присоединение к концам гидролизованной ДНК с помощью ДНК-лигазы (L) специфического адаптера (AD); 3) ПЦР в режиме реального времени (степень метилирования сайта R(5mC)GY определяет значение порогового цикла (Cq)) (рис. 1). На последнем этапе используются геномный праймер и флуоресцентный зонд, комплементарные участку ДНК вблизи определяемого сайта GlaI, и второй (гибридный) праймер с нуклеотидной последовательностью 5'-CCTGCTCTTTCATCGGYNN-3', где пятнадцать 5'-концевых нуклеотидов соответствуют адаптеру, а четыре 3'-концевых нуклеотида комплементарны геномной последовательности в точке гидролиза ДНК ферментом GlaI [6].

Благодаря субстратной специфичности ДНК-эндонуклеазы GlaI метод GLAD-ПЦР позволяет определять сайт R(5mC)GY в заданном положении генома даже в условиях избытка молекул ДНК, где этот сайт неметилирован. GLAD-ПЦР-анализ характеризуется более высокой чувствительностью и воспроизводимостью результатов в сравнении с методиками, основанными на бисульфитной конверсии ДНК (часто сопровождаемой деградацией и значительными потерями исследуемого материала) либо использующими метил-чувствительные эндонуклеазы рестрикции (не способные распознавать частично метилированную ДНК – наиболее характерный паттерн метилирования CpG-островков на самых ранних стадиях канцерогенеза). К важным преимуществам GLAD-ПЦР относятся также значительно меньшая трудоемкость и дороговизна исследования, отличающие применение специфичных метил-связывающих белков [6,11].

Целью исследования явилось применение GLAD-ПЦР-анализа для определения аберрантно метилированных сайтов R(5mC)GY в регуляторных областях генов-онкосупрессоров в препаратах ДНК из тканей РМЖ.

Материал и методы

Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные из тканей опухолей молочной железы, полученных в ходе оперативного вмешательства у 30 женщин в возрасте от 52 до 78 лет (средний возраст – 63,1 ± 1,3 года, s=6,7). Операционный материал собран в мае – августе 2017 г. в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул) и КГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово). У большинства пациенток диагностирован инвазивный протоковый рак (n=22) различной степени дифференцировки. В остальных случаях был выявлен инвазивный дольковый (n=7) или смешанный (n=1) рак. У 9 больных установлена I клиническая стадия РМЖ (T1N0M0), у 16 – II стадия (T0–1N1M0, T2–3N0–1M0), у 5 – III стадия (T0–2N2M0, T3N1–2M0, T4N0–2M0, T0–4N3M0).

В зависимости от иммуногистохимических характеристик 3 опухолевых образца были отнесены к люминальному подтипу А, включающему гормонозависимые опухоли, положительные по рецепторам эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), не имеющие рецепторов эпидермального фактора роста HER2, с низким индексом пролифератив-

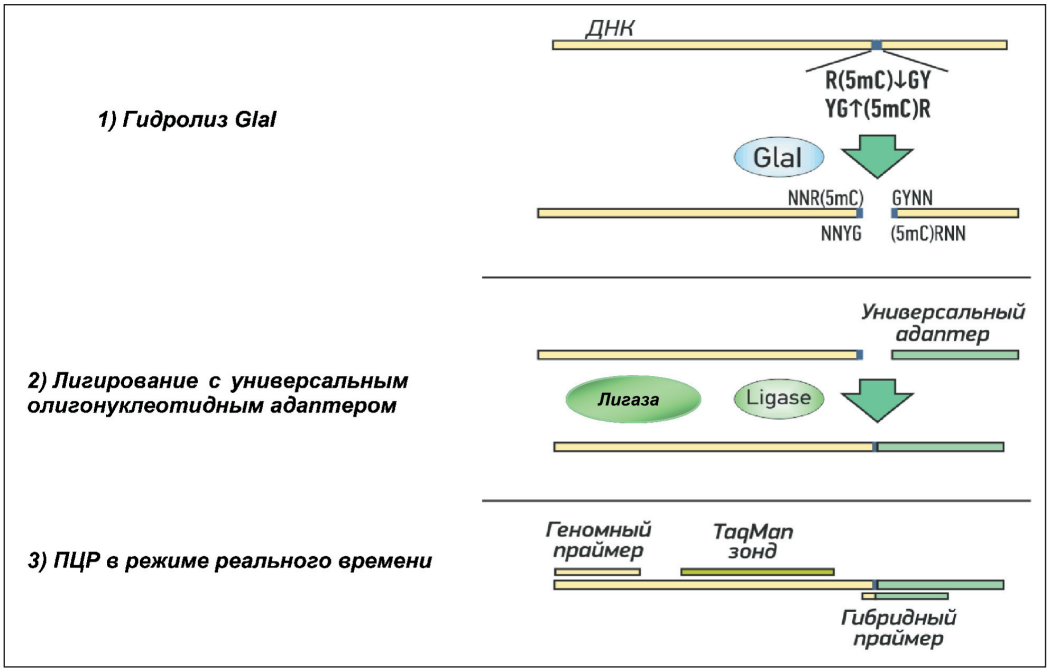


Рис. 1. Схема метода GLAD-ПЦР
Fig. 1. Scheme of the GLAD-PCR method

ной активности (Ki67<20 %). Для 17 образцов определен люминальный подтип В, включающий HER2-негативные опухоли с высоким индексом пролиферативной активности (Ki67≥20 %), РЭ-положительные с низкими или отрицательными значениями РП, либо HER2-позитивные опухоли, РЭ-положительные с любыми значениями Ki67 и РП. Две опухоли были отнесены к HER2-позитивному подтипу (гормононезависимые (РЭ-, РП-) с избытком рецепторов HER2), 8 – к тройному негативному подтипу (РЭ-, РП-, HER2-). В качестве сравнительного контроля были использованы образцы ДНК, выделенные из фрагментов морфологически неизмененных тканей молочной железы, взятых у 22 больных на значительном удалении от опухолевого очага, на линии резекции.

Неоадъювантную химиотерапию больные не получали вследствие малой степени распространенности опухолевого процесса либо наличия сопутствующих заболеваний, расцененных на момент планирования лечения как фактор, способный привести к утяжелению общего состояния. У всех пациенток получено информированное согласие на участие в исследовании.

Каждый тканевой образец помещали в пробирку с раствором RNA-later и хранили в течение суток в холодильнике при температуре +4 °С, затем переносили в морозильную камеру и хранили при температуре -20 °С. Выделение и очистку ДНК проводили методом фенольно-хлороформной экстракции [7].

По результатам анализа опубликованных литературных данных нами был проведен предварительный отбор генов-онкосупрессоров, регуляторные области которых потенциально содержат метилированные сайты RCGY – эпигенетические маркеры РМЖ. При отборе учитывались следующие критерии: присутствие в регуляторной области гена минимум одного сайта RCGY; при наличии нескольких таких сайтов – расстояние между ними не менее 50 п.н., достаточное для одновременной гибридизации на данном участке ДНК геномного праймера и флуоресцентного зонда; возможность подбора для исследуемого участка ДНК праймера и зонда, теоретически не подверженных образованию вторичных структур, ауто- и кросс-димеров, а также гибридизации с последовательностью адаптера; GC-состав исследуемого участка ДНК, не превышающий 76 %; уникальность нуклеотидной последовательности исследуемого участка ДНК (невхождение его в состав повторяющихся элементов генома).

На основании приведенных критериев мы сформировали исходную панель из 24 генов, содержащих потенциально метилированные сайты RCGY: *ALX4* [12], *BMP2* [13], *CCND2* [14], *CDH13* [15], *CDX1* [16], *FOXA1* [17], *GALR1* [18], *GATA5* [19], *GREM1* [14, 20], *HIC1* [21], *HMX2* [22], *HS3ST2* [23], *HOXC10* [24], *ICAM5* [14], *LAMA1* [25], *RARB* [26], *RASSF1A* [27], *RUNX3* [28], *RXRG* [29], *RYR2* [29], *SFRP2* [14, 30], *SOX17* [14], *TERT* [31], *ZNF613* [32].

Для исследования потенциальных эпигенетических маркеров РМЖ в составе регуляторных участков генов-онкосупрессоров подбирали специфичные системы праймеров и флуоресцентных зондов (табл. 1). Для этого использовали нуклеотидные последовательности из базы данных GenBank (http://ncbi.nlm.nih.gov/genbank) по версии генома человека GRCh38.p13, семейство программ «Vector NTI 11.5» (Invitrogen, США) и онлайн-ресурс «BLAST» (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov).

В ходе предварительных экспериментов в регуляторной области каждого гена выявляли максимально метилированный сайт R(5mC)GY. Для всех сайтов RCGY, расположенных в пределах 200 п.н. от участка гибридизации геномного праймера и флуоресцентного зонда, определяли гибридные праймеры, комплементарные концевым тетрануклеотидам, получаемым после гидролиза последовательности NNR(5mC)↓GYNN. Наименьшее значение Cq в ПЦР в режиме реального времени указывало на максимальную степень метилирования сайта R(5mC)GY [6,7].

Для постановки всех этапов GLAD-ПЦР применяли реагенты производства ООО «Сибэнзайм». Ферментативный гидролиз ДНК проводили в течение 30 мин при 30 °С. Реакционная смесь (объемом 21,5 мкл) включала 9,0 нг ДНК исследуемого образца, 1× SE-буфер TMN (10 мМ Трис-HCl (pH 7,9), 5 мМ $MgCl_2$, 25 мМ NaCl), 2,0 % диметилсульфоксида (ДМСО), 2,0 мкг бычьего сывороточного альбумина (БСА) и 1,5 ед. акт. эндонуклеазы GlaI. Для лигирования продуктов гидролиза с адаптером (в объеме 30,0 мкл) к каждой пробе добавляли ATP до конечной концентрации 0,5 мМ, универсальный двухцепочечный адаптер (5’-CCTGCTCTTTCATCG-3’/3’-p-GGACGAGAAAGTAGC-p-5’, где p – фосфатная группа) до конечной концентрации 0,5 мкМ и 240 ед. акт. высокоактивной T4-ДНК-лигазы. Реакцию проводили в течение 15 мин при 25 °С. На заключительной стадии в реакционную смесь вносили компоненты ПЦР до следующих концентраций в конечном объеме 60,0 мкл: 1×SE-буфер GLAD (50 мМ Трис-SO_4 (pH 9,0), 30 мМ KCl, 10 мМ $[NH_4]_2SO_4$), 3 мМ $MgCl_2$, смесь dNTP до 0.2 мМ каждого, 0,1 мкг/мкл БСА, соответствующую смесь двух праймеров и зонда до 0,4 мкМ каждого, 0,04 ед. акт./мкл SP Taq-ДНК-полимеразы. Для повышения эффективности амплификации GC-богатых участков генов *GATA5*, *GREM1*, *HIC1*, *ICAM5* и *RUNX3* в ПЦР-смесь дополнительно добавляли ДМСО до концентрации 4 %. Затем по 20,0 мкл полученной смеси переносили в три отдельные микропробирки и проводили ПЦР в режиме реального времени в детектирующем амплификаторе «CXF-96» (Bio-Rad Lab., США) по программе:

Таблица 1/Table 1

Геномные праймеры и флуоресцентные зонды, применявшиеся для исследования генов, потенциально содержащих онкомаркеры РМЖ

Genomic primers and fluorescent probes used to study genes potentially containing breast cancer tumor markers

Ген[a]/ Gene[a]	Наименование белкового продукта[a]/ Protein product name[a]	Хромосомная локализация гена[a]/ Chromosomal gene localizationa[a]	Структура геномных праймеров/ флуоресцентных зондов[b]/ Structure of genomic primers/fluorescent probes[b]
ALX4	ALX homeobox 4	11p11.2	CGTCAACAACCTCTCATCC FAM-TCCATTTCTTATTTCAGTTTGCCACCA-BHQ1
BMP2	bone morphogenetic protein 2	20p12.3	CGAGTTGCGGCTGCTCAGC FAM-CCTGAAACAGAGACCCACCCCCAGC-BHQ1
CCND2	cyclin D2	12p13.32	GAAAGGCAACCCCCCCCAA FAM-CGTCTTGGCCTCAGGTCCCCGC-BHQ1
CDH13	cadherin 13	16q23.3	GCTGGCTGGCGAGGCAGA FAM-CCTCTCCTCAAAGCCTGGCTCCCAC-BHQ1
CDX1	caudal type homeobox 1	5q32	CAGCTTCGCTGGCATTCGG FAM-CCCCCTCCAGACTTTAGCCCGGTGC-BHQ1
FOXA1	forkhead box protein A1	14q21.1	FAM-TCTCCTTCCATCTTGGCCTCGGCTC-BHQ1 AGAGGCTGGGAGCTGGACGA
GALR1	galanin receptor 1	18q23	FAM-TGCAGCAGAGAAGCCCCTGGCACC-BHQ1 GGCGAGAGCTCTTTTGGGAGGC
GATA5	GATA binding protein 5	20q13.33	FAM-CCGAGCCCGCAGCCCCCC-BHQ1 CCCCTCGATGCTGTCCTACCTGT
GREM1	gremlin 1, DAN family BMP antagonist	15q11-13	FAM-CTCCGCCCACTCACATCCCTGCC-BHQ1 GAGCGGGTCCTGGGTTGGTT
HIC1	hypermethylated in cancer 1	17p13.3	FAM-CTTGTAGTCGTCGCCGTCGCCGC-BHQ1 GGCTGGGGTCCTCGCTGCTA
HMX2	H6 family homeobox 2	10q26.13	CCAAGGGGTCCAAGGAGTCGG FAM-CCGCAGCCGCCAGGAACCCG-BHQ1
HS3ST2	heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 2	16p12.2	GCCTCCCGGAGGAGTACTATGCC FAM-CACCTTCGTTTCACCGCCCCAAAGC-BHQ1
HOXC10	homeobox protein C10	12q13.13	GAGGGGGGCAGGGGAGAG FAM-CCCAGGAGGCCCCAGACCATTTC-BHQ1
ICAM5	intercellular adhesion molecule 5	19p13.2	FAM-CTCCCTCCCAGGCCCCGCCC-BHQ1 AGGGGGAAGAGTCCGCAGCTC
LAMA1	laminin, alpha 1	18p11.31	FAM-CTGACCGCGGCCGCCTCCC-BHQ1 CCACCTTCTCTGCCCACCTCCTA
RARB	retinoic acid receptor, beta	3p24	TTCAGAGGCAGGAGGGTCTATTC FAM-TCCCAGTCCTCAAACAGCTCGCATGG-BHQ1
RASSF1A	Ras association domain family member 1	3p21.31	ATGTCGGGGGAGCCTGAG FAM-TGCCAGCTCCCGCAGCTCAAT-BHQ1
RUNX3	runt related transcription factor 3	1p36.11	CCGGGGAGGGAGGTGTGAA FAM-CCGTAGACCCAAGCACCAGCCGC-BHQ1
RXRG	retinoid X receptor, gamma	1q22-q23	GCCGCCGTCACCGCTACT FAM-CCACCGCCGTCGCTGCTGC-BHQ1
RYR2	ryanodine receptor 2 (cardiac)	1q43	FAM-TTTCCCCCAAGTCAAGGTGCTGCGAAA-BHQ1 GGGGACCACGGAGGCGACT
SFRP2	secreted frizzled related protein 2	4q31.3	CCAGCCCTCCTCGGATTACCC FAM-CTCCCTTGCTCCCCCCACCCTCC-BHQ1
SOX17	SRY (sex determining region Y)-box 17	8q11.23	CGCCCTCCGACCCTCCAA FAM-TCCCGGATTCCCCAGGTGGCC-BHQ1
TERT	telomerase reverse transcriptase	5p15.33	FAM-CTCCCTGCAACACTTCCCCGCGA-BHQ1 AAAGAGAAATGACGGGCCTGTGTC
ZNF613	zinc finger protein 613	19q31.41	GTGTTGCGGGGAGCTCTCG FAM-CCTCGCTCGGAGTTCGTTTCGCAG-BHQ1

Примечание: [a] – обозначение, хромосомная локализация полное и наименование белковых продуктов генов приводятся согласно указаниям Международного комитета по номенклатуре генов – HUGO Gene Nomenclature Committee [33]; [b] – структура прямого или обратного геномного праймера приводится соответственно перед или после структуры зонда. В последовательности флуоресцентных зондов FAM – 6-карбоксифлуоресцеин, BHQ1 – Black Hole Quencher 1.

Note: [a] – designation, chromosomal localization, and the full name of protein products of genes are given according to the instructions of the International Committee on Gene Nomenclature – HUGO Gene Nomenclature Committee [33]; [b] – the structure of the forward or reverse genomic primer is listed, respectively, before or after the structure of the probe. In the sequence of fluorescent probes FAM – 6-carboxyfluorescein, BHQ1 – Black Hole Quencher 1.

Таблица 2/Table 2

Сайты RCGY, отобранные для GLAD-ПЦР-анализа, их локализация в геноме и структура соответствующих им гибридных праймеров

RCGY sites selected for GLAD-PCR analysis, their localization in the genome and the structure of the corresponding hybrid primers

Ген/Gene	Сайт/Site	Координаты сайта[a]/ Site coordinates[a]	Структура гибридного праймера[b]/ Hybrid primer structure[b]
ALX4	ACGT	chr11:44304756-44304759	CCTGCTCTTTCATCGGTCC
BMP2	ACGC	chr20:6770341-6770344	CCTGCTCTTTCATCGGTCC
CCND2	GCGC	chr12:4274691-4274693	CCTGCTCTTTCATCGGCGG
GALR1	GCGC	chr18: 77249828-77249831	CCTGCTCTTTCATCGGCGG
HMX2	ACGC	chr10:123147940-123147943	CCTGCTCTTTCATCGGTCT
HS3ST2	GCGT	chr16:22814023-22814026	CCTGCTCTTTCATCGGCGG
RARB	ACGC	chr3: 25428374–25428377	CCTGCTCTTTCATCGGTTC
SOX17	GCGC	chr8: 54458724-54458727	CCTGCTCTTTCATCGGCCG
ZNF613	GCGC	chr19: 51887759-51887762	CCTGCTCTTTCATCGGCGT

Примечание: [a] – координаты сайта даны в соответствии с последней сборкой генома человека GRCh38.p13; [b] – подчеркнут 3'-концевой тетрануклеотид гибридного праймера, комплементарный последовательности ДНК в точке гидролиза GlaI.

Note: [a] – Site coordinates are given according to the latest assembly of the human genome GRCh38.p13; [b] – The 3'-tetranucleotide of the hybrid primer complementary to the DNA sequence at the GlaI hydrolysis point is underlined.

3 мин при 95 °C и 45 циклов – 10 с при 95 °C, 15 с при 61 °C, 20 с при 72 °C. Для устранения влияния возможных начальных флуктуаций на форму кривой амплификации флуоресценцию на первых пяти циклах ПЦР не детектировали.

Скрининг наиболее часто метилированных сайтов R(5mC)GY в составе регуляторных областей генов-онкосупрессоров проводили на ограниченных выборках из 10 препаратов ДНК, исследуя все образцы в трех повторах. Критерием отбора сайта для последующего анализа всей коллекции образцов ДНК опухолевых (n=30) и морфологически неизмененных тканей (n=20) больных РМЖ служило среднее значение $Cq \leq 30$, полученное по меньшей мере для одного из 10 образцов. Поскольку степень метилирования сайтов RCGY в регуляторных областях части исследуемых генов не удовлетворяла указанному критерию, из дальнейшей работы были исключены сайты в составе генов *CDH13*, *CDX1*, *FOXA1*, *GATA5*, *GREM1*, *HIC1*, *HOXC10*, *ICAM5*, *LAMA1*, *RASSF1A*, *RUNX3*, *RXRG*, *RYR2*, *SFRP2* и *TERT*. Сайты R(5mC)GY, отобранные для исследования полной коллекции клинических образцов ДНК из тканей больных РМЖ, и соответствующие им гибридные праймеры приведены в табл. 2.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программного обеспечения «MedCalc 15.11» (MedCalc Software, Бельгия). Исходя из значений Cq в ПЦР в режиме реального времени, для анализируемых маркеров вычисляли точки отсечения – пороговые величины Cq, дифференцирующие положительные и отрицательные случаи. Результаты работы алгоритма визуализировали с помощью характеристических кривых (ROC-кривые; англ. Receiver Operating Characteristic Curves) – графиков зависимости процента верно диагностированных положительных случаев (чувствительность) от процента ложноположительных случаев (100-специфичность) для различных возможных значений диагностического теста. Площадь под ROC-кривой (ППК) является интегральным показателем диагностической эффективности маркера (для «идеального» теста ППК=1) [34].

Для отбора оптимальной комбинации маркеров с максимальным суммарным значением ППК, которая дает возможность наиболее результативно дифференцировать образцы ДНК из опухолевых и морфологически неизмененных тканей, применяли метод логистической регрессии. Данный алгоритм позволяет анализировать связи между несколькими независимыми переменными (значения Cq, пропорциональные степени метилирования исследованных сайтов R(5mC)GY) и зависимой переменной (принадлежность образца к опухолевым или морфологически неизмененным тканям).

Результаты и обсуждение

На рис. 2 отображены результаты GLAD-ПЦР-анализа метилированных сайтов RCGY в препаратах ДНК из клинических образцов, на рис. 3 – ROC-кривые, полученные при статистической обработке данных GLAD-ПЦР девяти сайтов R(5mC)GY. В табл. 3 приведены числовые значения параметров, рассчитанных для каждого из исследованных маркеров: показателей чувствительности и специфичности, величины ППК, выраженной в виде доли от всей площади квадрата с указанием стандартной ошибки измерения, и 95 % доверительного интервала.

Характерным эпигенетическим нарушением при канцерогенезе является локальное гиперметилирование так называемых CpG-островков в регуляторных областях генов-онкосупрессоров, которые в норме не содержат метильных групп. В настоящее время показано, что подобное аберрантное метилирование характерно для начальных стадий большинства ненаследственных (спорадических) форм рака, составляющих в среднем более 90 % всех случаев злокачественных новообразований [4]. Описано большое количество генов с разнообразными биологическими функциями, регуляторные области которых характеризуются различиями уровня метилирования ДНК в клетках РМЖ и морфологически неизмененных тканей [14, 32].

GLAD-ПЦР-анализ сайтов R(5mC)GY в генах *ALX4*, *BMP2*, *CCND2*, *GALR1*, *HMX2*, *HS3ST2*, *RARB*, *SOX17* и *ZNF613* показывает, что значения Cq для маркеров *BMP2*, *CCND2*, *GALR1*, *HMX2*, *HS3ST2* и *ZNF613*, связанные отрицательной корреляционной зависимостью со степенью метилирования сайта [6], в большинстве образцов ДНК РМЖ в среднем на шесть и более циклов ниже значений Cq в образцах ДНК из морфологически неизмененных тканей. В то же время для маркера *ALX4* это различие минимально (менее 1,5 циклов), что обусловливает перекрывание диапазонов стандартных отклонений и делает невозможным использование данного маркера для выявления опухолевых тканей. Для сайтов R(5mC)GY в составе генов *SOX17* и *RARB* разность средних величин Cq для двух групп ДНК-образцов составляет около трех циклов, но в последнем случае отмечается большой разброс индивидуальных значений (рис. 2).

Статистический анализ результатов GLAD-ПЦР (рис. 3 и табл. 3) демонстрирует, что сайты R(5mC)GY в составе генов *CCND2*, *BMP2*, *GALR1*, *SOX17*, *HMX2* и *HS3ST2* характеризуются наиболее сбалансированным соотношением чувствительности и специфичности теста. Полученные значения ППК более 0,8 свидетельствуют, согласно общепринятым критериям оценки данных ROC, о высоком диагностическом потенциале указанных маркеров [34].

Комплексный анализ данных ROC с применением метода логистической регрессии показывает, что комбинация маркеров *CCND2*, *BMP2*, *GALR1*, *SOX17*, *HMX2* и *HS3ST2*, охватывая всю коллекцию исследованных образцов, дает максимальную величину ППК=0,988 и позволяет дифференцировать образцы ДНК из опухолевых и морфологически неизмененных тканей с наибольшей эффективностью. Как видно из табл. 3, суммарные показатели чувствительности и специфичности для панели эпигенетических маркеров РМЖ составляют соответственно 90,0 и 100 %.

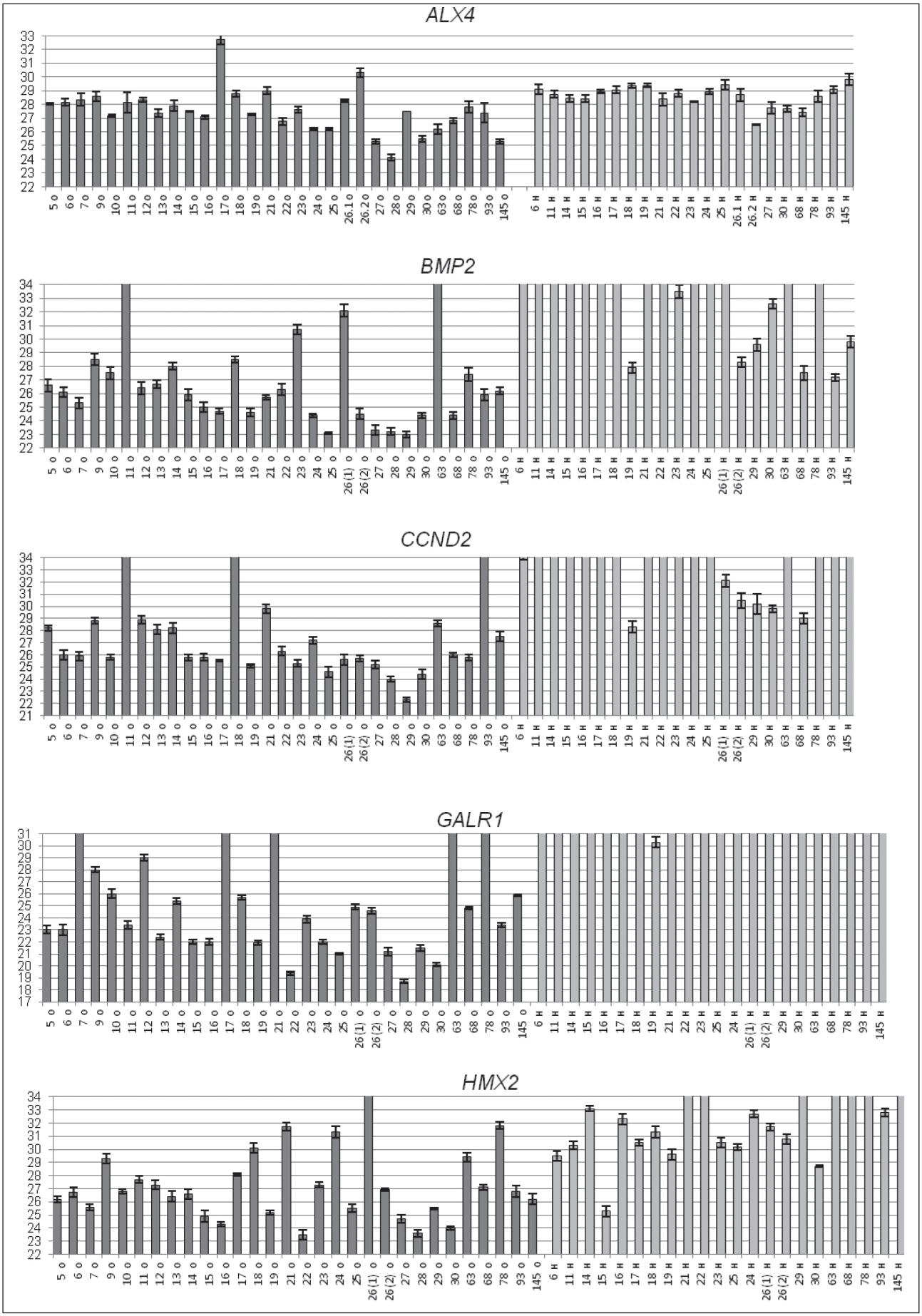
Полученные результаты хорошо коррелируют с опубликованными ранее данными по метилированию генов в тканях РМЖ, полученными с применением метода бисульфитной конверсии с последующим проведением метил-специфичной ПЦР [13, 23] либо секвенированием на NGS-платформе [14, 18, 22, 32]. При этом обращает внимание, что для 4 подтипов РМЖ, дифференцируемых по рецепторному статусу опухолей (люминальный A, люминальный B, HER2-позитивный, тройной негативный), обнаружены различия в профиле метилирования генов-онкосупрессоров, включая представленные в табл. 3 гены *CCND2*, *GALR1*, *SOX17*, *HMX2*, *HS3ST2* и *ZNF613* [14, 18, 22, 23, 26, 32].

Z. Li et al. показали, что аберрантное метилирование регуляторных участков генов *CCND2* и *SOX17* ассоциировано с развитием люминальных подтипов A и B [14]. Согласно данным S.K. Kassim et al., для люминального подтипа B характерно также гиперметилирование промотора гена *HS3ST2* [23]. В клетках РМЖ HER2-позитивного подтипа детектируется аберрантное метилирование генов *GALR1*, *SOX17* и *ZNF613* [14, 18, 32]. По данным C. Stirzaker et al., гиперметилирование промотора, обусловливающее инактивацию гена *HMX2*, является отличительным признаком тройного негативного подтипа РМЖ [22].

По результатам ROC-анализа данных GLAD-ПЦР, полученных нами при исследовании сайтов R(5mC)GY в вышеназванных генах, большинство исследованных образцов РМЖ по каждому из маркеров определяются как положительные (табл. 3). Это относится и к генам *GALR1*, *ZNF613* и *HMX2*, аберрантное метилирование которых ассоци-ировано с подтипами РМЖ, представленными в исследованной нами выборке незначительным числом образцов. Отмеченное несоответствие может быть связано с тем, что в предшествующих работах оценивали статус метилирования всего пула CpG-динуклеотидов в составе изучаемых генов, в то время как метод GLAD-ПЦР выявляет сайты R(5mC)GY в конкретных позициях генома человека (табл. 2), метилирование которых может быть общим признаком всех подтипов РМЖ.

Выводы, сделанные в перечисленных исследованиях, основывались на сравнении средних значений степени метилирования ДНК в выборках образцов тканей без определения частотных показателей метилирования или экспрессии генов для групп «РМЖ» и «морфологически неизмененная ткань». Такие данные описаны для генов *BMP2*, *RARB* и *ALX4*, также представленных в табл. 3.

M. Du et al. выявили значимое снижение уровня экспрессии мРНК *BMP2* в 23 из 32 (71,88 %) исследованных образцов тканей РМЖ, соответствующее высокой частоте (68,75 %) аберрантного метилирования регуляторной области гена [13]. Выполненное нами исследование показало абсолютную диагностическую специфичность сайта RCGY в составе гена *BMP2* – все образцы морфо-


ALX4
BMP2
CCND2
GALR1
HMX2

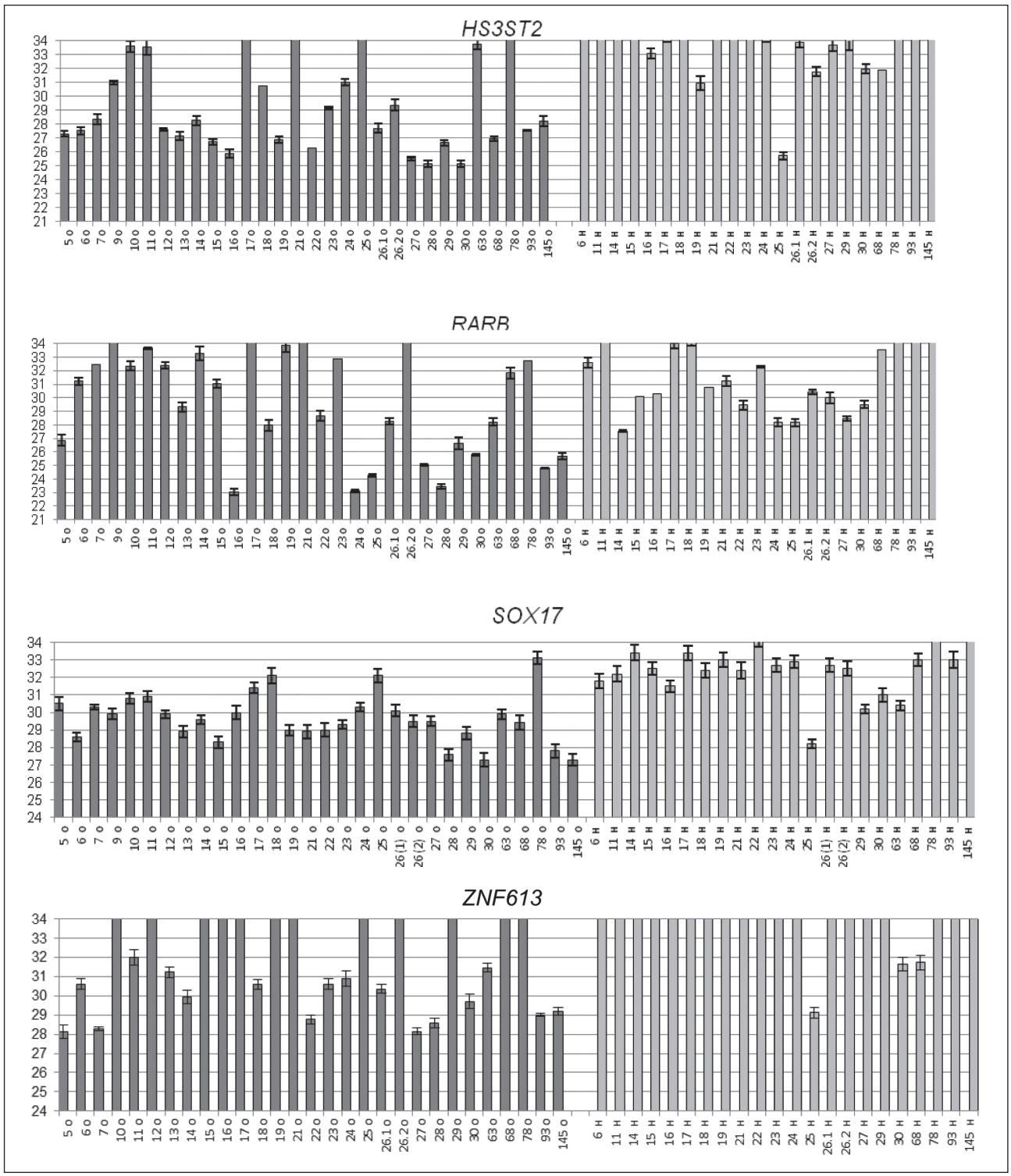


Рис. 2. Результаты GLAD-ПЦР анализа выбранных R(5mC)GY сайтов в препаратах ДНК из образцов тканей больных РМЖ. По оси ординат приведены значения Cq с диапазонами стандартных отклонений. По оси абсцисс указаны номера исследованных образцов тканей (о – опухоль, н – неизмененная ткань на линии резекции)

Fig. 2. Results of GLAD-PCR analysis of selected R (5mC) GY sites in DNA preparations from tissue samples from breast cancer patients. The ordinate shows Cq values with standard deviation ranges. The abscissa shows the numbers of the tissue samples examined (o – tumor, н – unchanged tissue on the resection line)

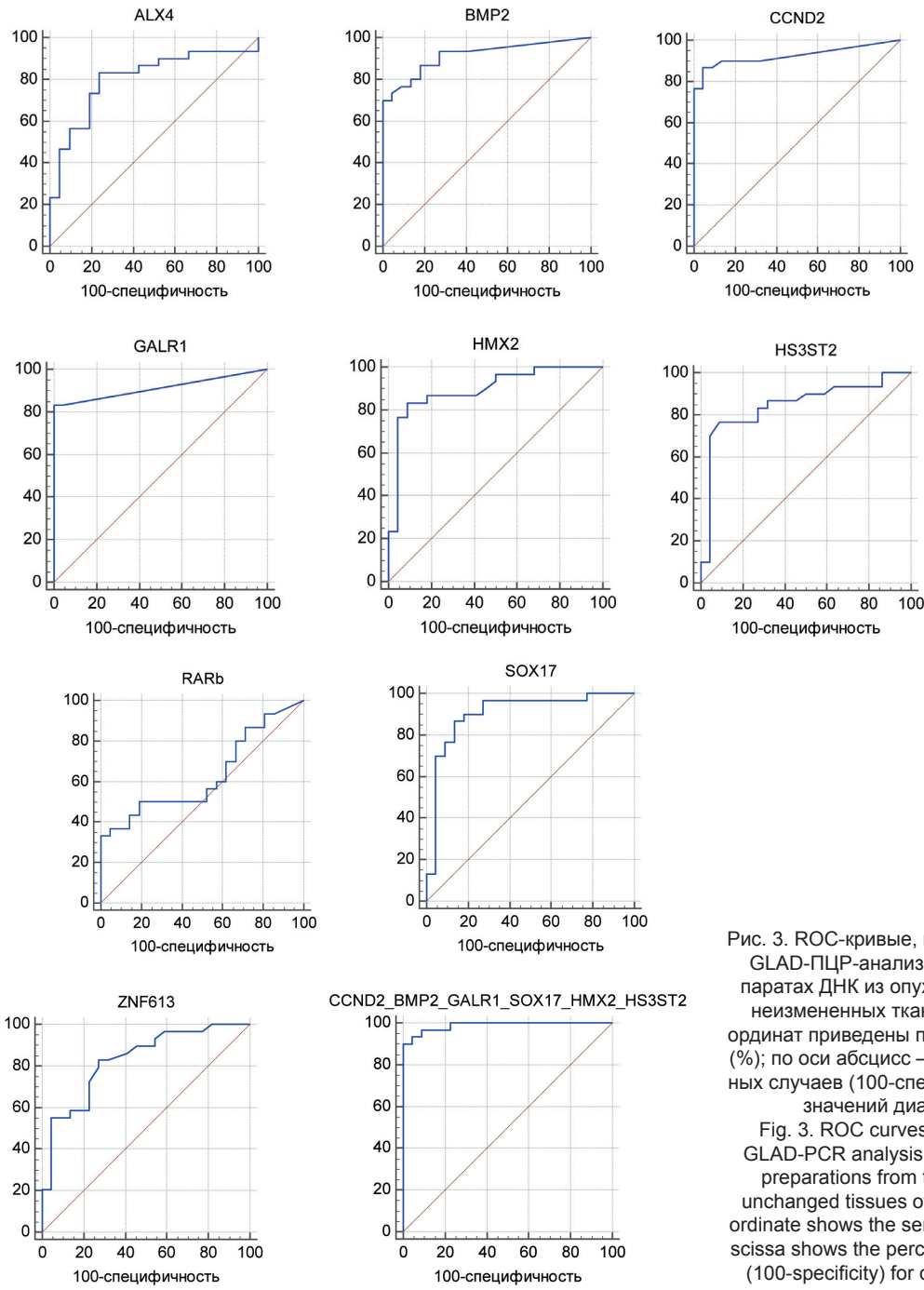


Рис. 3. ROC-кривые, полученные для результатов GLAD-ПЦР-анализа сайтов R(5mC)GY в препаратах ДНК из опухолевых и морфологически неизмененных тканей больных РМЖ. По оси ординат приведены показатели чувствительности (%); по оси абсцисс – процент ложноположительных случаев (100-специфичность) для различных значений диагностических тестов

Fig. 3. ROC curves obtained for the results of GLAD-PCR analysis of R (5mC) GY sites in DNA preparations from tumor and morphologically unchanged tissues of breast cancer patients. The ordinate shows the sensitivity indicators (%), the abscissa shows the percentage of false-positive cases (100-specificity) for different values of diagnostic tests

логически неизмененных тканей определяются как отрицательные (табл. 3).

При исследовании 48 пар образцов тканей, полученных от больных РМЖ, K. Yari et al. показали, что метилированные формы гена *RARB* обнаруживаются исключительно в опухолевых образцах с частотой 10,4 % [26]. Анализ данных, полученных нами для эпигенетического маркера *RARB*, также выявил низкий уровень диагностической чувствительности (табл. 3).

J. Yang et al. наблюдали инактивацию гена *ALX4* при метилировании промотора во всех трех исследованных клеточных линиях РМЖ и в 69,44 % (75 из 108 образцов) первичных опухолей, тогда как в неизмененных тканях молочной железы этот ген не был метилирован [12]. Однако в проведенном нами исследовании сайта R(5mC)GY в гене *ALX4* около трети образцов неизмененных тканей были определены как положительные (табл. 3).

Подобные расхождения могут быть обусловлены, в частности, особенностями морфологических характеристик РМЖ в выборках, исследованных разными авторами. Известно, что гистологически РМЖ представляет собой весьма разнородную группу злокачественных новообразований, которые могут различаться по профилю метилирования

Таблица 3/Table 3

Данные ROC-анализа результатов GLAD-ПЦР, полученных при исследовании сайтов R(5mC)GY в образцах ДНК из опухолевых и морфологически неизмененных тканей больных РМЖ (в порядке уменьшения значений ППК)

Data of ROC analysis of GLAD-PCR results obtained in the study of R(5mC)GY sites in DNA samples from tumor and morphologically unchanged tissues of breast cancer patients (in order of decreasing AUC values)

Ген/ Gene	Образцы РМЖ, определенные как положительные/общее число образцов РМЖ/ Breast cancer samples defined as positive/total number of breast cancer samples	Чувствительность/ Sensitivity	Образцы морфологически неизмененных тканей, определенные как отрицательные/общее число образцов морфологически неизмененных тканей/ Samples of morphologically unaltered tissues, defined as negative/total number of samples of morphologically unaltered tissues	Специфичность/ Specificity	ППК (стандартная ошибка)/ Standard error	95 % доверительный интервал/ 95% confidence interval
CCND2	26/30	86,7 %	21/22	95,5 %	0,926 (0,038)	0,818–0,980
BMP2	21/30	70,0 %	22/22	100 %	0,914 (0,039)	0,803–0,974
GALR1	25/30	83,3 %	22/22	100 %	0,913 (0,036)	0,801–0,973
SOX17	26/30	86,7 %	19/22	86,4 %	0,905 (0,048)	0,791–0,968
HMX2	25/30	83,3 %	20/22	90,9 %	0,894 (0,047)	0,777–0,962
HS3ST2	23/30	76,7 %	20/22	90,9 %	0,845 (0,059)	0,718–0,931
ZNF613	24/29	82,8 %	16/22	72,7 %	0,828 (0,058)	0,697–0,919
ALX4	24/29	82,8 %	16/22	72,7 %	0,762 (0,072)	0,622–0,870
RARB	9/29	31,0 %	21/22	95,5 %	0,599 (0,081)	0,452–0,734
Комбинация генов CCND2, BMP2, GALR1, SOX17, HMX2, HS3ST2	27/30	90,0 %	22/22	100,0 %	0,988 (0,011)	0,909–1,000

ДНК. Помимо основных форм (неинвазивный/инвазивный внутрипротоковый и дольковый рак) описан целый ряд особых вариантов РМЖ: папиллярный, тубулярный, аденокистозный, секреторный, апокриновый, метапластический, болезнь Педжета и др., на общую долю которых приходится до 20–25 % всех случаев заболевания [35]. Кроме того, нельзя исключить зависимости статуса метилирования генов от расово-этнической принадлежности пациенток [36].

Заключение

Полученные результаты показывают, что метод GLAD-ПЦР позволяет определять метилированные сайты R(5mC)GY в регуляторных областях генов-онкосупрессоров в образцах ДНК, выделенных из тканей РМЖ. При исследовании клинических образцов показана высокая диагностическая эффективность панели эпигенетических маркеров РМЖ, включающей сайты R(5mC)GY в составе генов *CCND2*, *BMP2*, *GALR1*, *SOX17*, *HMX2* и *HS3ST2*: общие показатели чувствительности и специфичности теста составляют соответственно 90,0 и 100,0 %.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *GLOBOCAN 2020* Database Provides Latest Global Data on Cancer Burden, Cancer Deaths [Internet]. URL: https://ascopost.com/news/december-2020/globocan-2020-database-provides-latest-global-data-on-cancer-burden-cancer-deaths/ (cited 19.04.2021).

2. *Руководство* по ранней диагностике рака. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. 38 с. [*Guide* to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization, 2018. 38 p. (in Russian)].

3. *Breast* Cancer Survival Rates [Internet]. URL: https://www.webmd.com/breast-cancer/guide/breast-cancer-survival-rates (19.04.2021).

4. *Hesson L.B., Pritchard A.L.* Clinical Epigenetics. Springer Singapore, 2019. P. 153–171. doi: 10.1007/978-981-13-8958-0.

5. *Gao L., Emperle M., Guo Y., Grimm S.A., Ren W., Adam S., Uryu H., Zhang Z.M., Chen D., Yin J., Dukatz M., Anteneh H., Jurkowska R.Z., Lu J., Wang Y., Bashtrykov P., Wade P.A., Wang G.G., Jeltsch A., Song J.* Comprehensive structure-function characterization of DNMT3B and DNMT3A reveals distinctive de novo DNA methylation mechanisms. Nat Commun. 2020 Jul 3; 11(1): 3355. doi: 10.1038/s41467-020-17109-4.

6. *Кузнецов В.В., Акишев А.Г., Абдурашитов М.А., Дегтярев С.Х.* Способ определения нуклеотидной последовательности Pu(5mC)GPy в заданном положении протяженной ДНК. Патент РФ № 2525710. Заявл. 13.06.2013. Опубл. 20.08.2014. [*Kuznetsov V.V., Akishev A.G., Abdurashitov M.A., Degtyarev S.Kh.* Method of detecting nucleotide sequence Pu(5mC)GPy at predetermined position of long-distance DNA. The patent of Russian Federation No 2525710. 20.08.2014. (in Russian)].

7. *Евдокимов А.А., Нетесова Н.А., Сметанникова Н.А., Абдурашитов М.А., Акишев А.Г., Давидович Е.С., Кузнецов В.В., Ермолаев Ю.Д., Карпов А.Б., Сазонов А.Э., Тахауов Р.М., Дегтярев С.Х.* Применение

метода GLAD-ПЦР анализа для выявления сайтов метилирования в регуляторных областях генов-онкосупрессоров ELMO1 и ESR1 при колоректальном раке. Вопросы онкологии. 2016; 62(1): 117–21. [*Evdokimov A.A., Netesova N.A., Smetannikova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Davidovich E.S., Kuznetsov V.V., Ermolaev Yu.D., Karpov A.B., Sazonov A.E., Takhauov R.M., Degtyarev S.Kh.* Application of GLAD-PCR analysis for the methylation sites detection in the regulatory areas of tumor-suppressor genes ELMO1 and ESR1 in colorectal cancer. Problems in Oncology. 2016; 62(1): 117–21. (in Russian)].

8. *Evdokimov A.A., Netesova N.A., Smetannikova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G.* GLAD-PCR Assay of DNA Methylation Markers Associated with Colorectal Cancer. Biol Med (Aligarh) 8: 342. doi: 10.4172/0974-8369.1000342.

9. *Smetannikova N.A., Evdokimov A.A., Netesova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Dubinin E.V., Pozdnyakov P.I., Vihlyanov I.V., Nikitin M.K., Topolnitsky E.B., Karpov A.B., Kolomiets S.A., Degtyarev S.K.* Application of GLAD-PCR Assay for Study on DNA Methylation in Regulatory Regions of Some Tumor-Suppressor Genes in Lung Cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2019 Sep 20; 22(9): 551–561. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.09.01.

10. *Малышев Б.С., Нетесова Н.А., Сметанникова Н.А., Абдурашитов М.А., Акишев А.Г., Дубинин Е.В., Азанов А.З., Вихлянов И.В., Никитин М.К., Карпов А.Б., Дегтярев С.Х.* GLAD-ПЦР-анализ сайтов метилирования ДНК в регуляторных областях генов-онкосупрессоров при раке желудка. Acta Naturae. 2020; 12(3): 124–133. doi: 10.32607/actanaturae.11070. [*Malyshev B.S., Netesova N.A., Smetannikova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Dubinin E.V., Azanov A.Z., Vihlyanov I.V., Nikitin M.K., Karpov A.B., Degtyarev S.Kh.* GLAD PCR assay of DNA methylation sites in regulatory regions of some tumor-suppressor genes in breast cancer. Acta Naturae. 2020; 12(3): 124–133. (in Russian)]. doi: 10.32607/actanaturae.11070.

11. *Дубинин Е.В., Евдокимов А.А., Нетесова Н.А., Сметанникова Н.А., Абдурашитов М.А., Акишев А.Г., Давидович Е.С., Дегтярев С.Х., Кузнецов В.В., Михеев В.Н., Карпов А.Б., Малышев Б.С., Федотов В.В.* Способ определения метилирования сайтов PuCGPy регуляторных областей генов-онкомаркеров колоректального рака методом GLAD-ПЦР-анализа и набор олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для осуществления указанного способа. Патент РФ № 2630669. Заявл. 16.07.2015. Опубл. 10.09.2017. [*Dubinin E.V., Evdokimov A.A., Netesova N.A., Smetannikova N.A., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Davidovich E.S., Degtyarev S.Kh., Kuznetsov V.V., Miheev V.N., Karpov A.B., Malyshev B.S., Fedotov V.V.* Method of determining the methylation sites PuCGPy regulatory regions of genes-markers of colorectal cancer by GLAD-PCR-analysis and oligonucleotide primers and fluorescent-labelled probes for realizing said method. The patent of Russian Federation No 2630669. 10.09.2017. (in Russian)].

12. *Yang J., Han F., Liu W., Chen H., Hao X., Jiang X., Yin L., Huang Y., Cao J., Zhang H., Liu J.* ALX4, an epigenetically down regulated tumor suppressor, inhibits breast cancer progression by interfering Wnt/β-catenin pathway. J Exp Clin Cancer Res. 2017 Nov; 36(1): 170. doi: 10.1186/s13046-017-0643-9.

13. *Du M., Su X.M., Zhang T., Xing Y.J.* Aberrant promoter DNA methylation inhibits bone morphogenetic protein 2 expression and contributes to drug resistance in breast cancer. Mol Med Rep. 2014 Aug; 10(2): 1051–5. doi: 10.3892/mmr.2014.2276.

14. *Li Z., Guo X., Wu Y., Li S., Yan J., Peng L., Xiao Z., Wang S., Deng Z., Dai L., Yi W., Xia K., Tang L., Wang J.* Methylation profiling of 48 candidate genes in tumor and matched normal tissues from breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2015 Feb; 149(3): 767–79. doi: 10.1007/s10549-015-3276-8.

15. *Yang J., Niu H., Huang Y., Yang K.* A Systematic Analysis of the Relationship of CDH13 Promoter Methylation and Breast Cancer Risk and Prognosis. PLoS One. 2016 May 6; 11(5): e0149185. doi: 10.1371/journal.pone.0149185.

16. *Liu J., Sun X., Qin S., Wang H., DU N., Li Y., Pang Y., Wang C., Xu C., Ren H.* CDH1 promoter methylation correlates with decreased gene expression and poor prognosis in patients with breast cancer. Oncol Lett. 2016 Apr; 11(4): 2635–2643. doi: 10.3892/ol.2016.4274.

17. *Jing X., Liang H., Hao C., Hongxia L., Cui X.* Analyses of an epigenetic switch involved in the activation of pioneer factor FOXA1 leading to the prognostic value of estrogen receptor and FOXA1 co-expression in breast cancer. Aging (Albany NY). 2019; 11(18): 7442–7456. doi: 10.18632/aging.102250.

18. *Lindqvist B.M., Wingren S., Motlagh P.B., Nilsson T.K.* Whole genome DNA methylation signature of HER2-positive breast cancer. Epigenetics. 2014 Aug; 9(8): 1149–62. doi: 10.4161/epi.29632.

19. *Wang D., Yang P.N., Chen J., Zhou X.Y., Liu Q.J., Li H.J., Li C.L.* Promoter hypermethylation may be an important mechanism of the transcriptional inactivation of ARRDC3, GATA5, and ELP3 in invasive ductal breast carcinoma. Mol Cell Biochem. 2014; 396(1–2): 67–77. doi: 10.1007/s11010-014-2143-y.

20. *de Groot J.S., Pan X., Meeldijk J., van der Wall E., van Diest P.J., Moelans C.B.* Validation of DNA promoter hypermethylation biomarkers in breast cancer--a short report. Cell Oncol (Dordr). 2014 Aug; 37(4): 297–303. doi: 10.1007/s13402-014-0189-1.

21. *Cheng G., Sun X., Wang J., Xiao G., Wang X., Fan X., Zu L., Hao M., Qu Q., Mao Y., Xue Y., Wang J.* HIC1 silencing in triple-negative breast cancer drives progression through misregulation of LCN2. Cancer Res. 2014 Feb; 74(3): 862–72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2420.

22. *Stirzaker C., Zotenko E., Song J.Z., Qu W., Nair S.S., Locke W.J., Stone A., Armstong N.J., Robinson M.D., Dobrovic A., Avery-Kiejda K.A., Peters K.M., French J.D., Stein S., Korbie D.J., Trau M., Forbes J.F., Scott R.J., Brown M.A., Francis G.D., Clark S.J.* Methylome sequencing in triple-negative breast cancer reveals distinct methylation clusters with prognostic value. Nat Commun. 2015 Feb 2; 6: 5899. doi: 10.1038/ncomms6899.

23. *Kassim S.K., Shehata H.H., Abou-Alhussein M.M., Sallam M.M., Amin I.I.* Laboratory validation of formal concept analysis of the methylation status of microarray-detected genes in primary breast cancer. Tumour Biol. 2017 Jun; 39(6): 1010428317698390. doi: 10.1177/1010428317698390.

24. *Pathiraja T.N., Nayak S.R., Xi Y., Jiang S., Garee J.P., Edwards D.P, Lee A.V., Chen J., Shea M.J., Santen R.J., Gannon F., Kangaspeska S., Jelinek J., Issa J.P., Richer J.K., Elias A., McIlroy M., Young L.S., Davidson N.E., Schiff R., Li W., Oesterreich S.* Epigenetic reprogramming of HOXC10 in endocrine-resistant breast cancer. Sci Transl Med. 2014 Mar 26; 6(229): 229ra41. doi: 10.1126/scitranslmed.3008326.

25. *Симонова О.А., Кузнецова Е.Б., Поддубская Е.В., Кекеева Т.В., Керимов Р.А., Троценко И.Д., Танас А.С., Руденко В.В., Алексеева Е.А., Залетаев Д.В., Стрельников В.В.* Гены ламининов, конститутивно и аномально метилированные при раке молочной железы. Молекулярная биология. 2015; 49(4): 667–677. [*Simonova O.A., Kuznetsova E.B., Poddubskaya E.V., Kekeeva T.V., Kerimov R.A., Trotsenko I.D., Tanas A.S., Rudenko V.V., Alekseeva E.A., Zaletayev D.V., Strelnikov V.V.* DNA methylation in the promoter regions of the laminin family genes in normal and breast carcinoma tissues. Molecular Biology. 2015; 49(4): 598–607. (in Russian)].

26. *Yari K., Rahimi Z.* Promoter Methylation Status of the Retinoic Acid Receptor-Beta 2 Gene in Breast Cancer Patients: A Case Control Study and Systematic Review. Breast Care (Basel). 2019; 14(2): 117–123. doi: 10.1159/000489874.

27. *Hagrass H.A., Pasha H.F., Shaheen M.A., Abdel Bary E.H., Kassem R.* Methylation status and protein expression of RASSF1A in breast cancer patients. Mol Biol Rep. 2014; 41(1): 57–65. doi: 10.1007/s11033-013-2837-3.

28. *Garattini E., Bolis M., Garattini S.K., Fratelli M., Centritto F., Paroni G., Gianni' M., Zanetti A., Pagani A., Fisher J.N., Zambelli A., Terao M.* Retinoids and breast cancer: from basic studies to the clinic and back again. Cancer Treat Rev. 2014 Jul; 40(6): 739–49. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.01.001.

29. *Wu H.C., Southey M.C., Hibshoosh H., Santella R.M., Terry M.B.* DNA Methylation in Breast Tumor from High-risk Women in the Breast Cancer Family Registry. Anticancer Res. 2017; 37(2): 659–664. doi: 10.21873/anticanres.11361.

30. *Lin I.H., Chen D.T., Chang Y.F., Lee Y.L., Su C.H., Cheng C., Tsai Y.C., Ng S.C., Chen H.T., Lee M.C., Chen H.W., Suen S.H., Chen Y.C., Liu T.T., Chang C.H., Hsu M.T.* Hierarchical clustering of breast cancer methylomes revealed differentially methylated and expressed breast cancer genes. PLoS One. 2015 Feb 23; 10(2): e0118453. doi: 10.1371/journal.pone.0118453.

31. *Masood S., El-Gabry E., Zhang C., Wang Z.* DNA Methylation of the hTERT Gene in Breast Cancer Revisited: Diagnostic and Clinical Implications. Lab Med. 2016 Nov; 47(4): 293–299. doi: 10.1093/labmed/lmw043.

32. *Silva T.C., Coetzee S.G., Gull N., Yao L., Hazelett D.J., Noushmehr H., Lin D.C., Berman B.P.* ELMER v.2: an R/Bioconductor package to reconstruct gene regulatory networks from DNA methylation and transcriptome profiles. Bioinformatics. 2019; 35(11): 1974–1977. doi: 10.1093/bioinformatics/bty902.

33. *HUGO* Gene Nomenclature Committee. The resource for approved human gene nomenclature [Internet]. URL: http://www.genenames.org (cited 2021 Apr 19).

34. *Логистическая* регрессия и ROC-анализ – математический аппарат [Интернет]. URL: https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc (дата обращения: 19.04.2021). [*Logistic* regression and ROC analysis – mathematical apparatus [Internet]. URL: https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc (cited 19.04.2021). (in Russian)].

35. *«Золотой стандарт»* диагностики и лечения рака молочной железы 2021. Российское общество онкомаммологов. Версия 2.0. 176 с. [Интернет]. URL: http://www.abvpress.ru/project/ www.abvpress.ru/KP_POOM_12.10.20.pdf (дата обращения: 19.04.2021). [*«Gold Standard»* for breast cancer diagnosis and treatment 2021. Russian society of oncomammologists. Version 2.0. 176 p. [Internet]. URL: http://www.

abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KP_POOM_12.10.20.pdf (cited 19.04.2021). (in Russian)].

36. *Xia Y.Y., Ding Y.B., Liu X.Q., Chen XM., Cheng S.Q., Li L.B., Ma M.F., He J.L., Wang Y.X.* Racial/ethnic disparities in human DNA methylation. Biochim Biophys Acta. 2014; 1846(1): 258–62. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.07.001.

Поступила/Received 20.04.2021
Принята в печать/Accepted 16.08.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сметанникова Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела геномных исследований, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (р.п. Кольцово, Россия). E-mail: smetannikova@vector.nsc.ru. SPIN-код: 8548-9071. Researcher ID (WOS): A-5864-2014. Author ID (Scopus): 650423744. ORCID: 0000-0002-5082-8071.

Абдурашитов Мурат Абдурашитович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «СибЭнзайм» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3360-3217. Researcher ID (WOS): A-6433-2014. Author ID (Scopus): 6701811260.

Акишев Александр Григорьевич, старший научный сотрудник, ООО «СибЭнзайм» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 5976-0887. Researcher ID (WOS): A-6476-2014. Author ID (Scopus): 6701467349.

Поздняков Павел Иванович, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник разработки и производства средств диагностики, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (р.п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 1427-6109. Researcher ID (WOS): A-6604-2014. Author ID (Scopus): 6603478957.

Дубинин Евгений Викторович, кандидат экономических наук, генеральный директор ООО «ЭпиДжин» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4473-9233. Author ID (Scopus): 57188727732. ORCID: 0000-0003-3384-8406.

Карпов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России (г. Северск, Россия); профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Росиия). SPIN-код: 4393-5855. Researcher ID (WOS): R-7251-2016. Author ID (Scopus): 5594444960. ORCID: 0000-0002-0119-2740.

Вихлянов Игорь Владиславович, доктор медицинских наук, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия). Author ID (Scopus): 57211021828.

Никитин Максим Константинович, заведующий отделением, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия).

Солдатова Светлана Михайловна, заведующая отделением, ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России (г. Северск, Россия).

Нетесова Нина Александровна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией отдела геномных исследований, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 2615-3101. Researcher ID (WOS): A-6485-2014. ORCID: 0000-0002-9896-5403.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сметанникова Наталья Анатольевна: сбор и обработка данных, статистический анализ, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Абдурашитов Мурат Абдурашитович: разработка концепции и планирование научной работы, сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Акишев Александр Григорьевич: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Поздняков Павел Иванович: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Дубинин Евгений Викторович: сбор и обработка данных, статистический анализ, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Карпов Андрей Борисович: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вихлянов Игорь Владиславович: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Никитин Максим Константинович: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Солдатова Светлана Михайловна: сбор и обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нетесова Нина Александровна: разработка концепции и планирование научной работы, сбор и обработка данных, статистический анализ, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа проводилась при финансовой поддержке фонда Сколково (грант № Г102/16 от 06 декабря 2016 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya A. Smetannikova, PhD, Senior Researcher, Department of Genomic Research, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Koltsovo, Russia). E-mail: smetannikova@vector.nsc.ru. Researcher ID (WOS): A-5864-2014. Author ID (Scopus): 650423744. ORCID: 0000-0002-5082-8071.
Murat A. Abdurashitov, PhD, Senior Researcher, SibEnzaim LLC (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-6433-2014. Author ID (Scopus): 6701811260.
Alexander G. Akishev, PhD, SibEnzaim LLC (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-6476-2014. Author ID (Scopus): 6701467349.
Pavel I. Pozdnyakov, PhD, Leading Researcher of Development and Production of Diagnostic Tools, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Koltsovo, Russia). Researcher ID (WOS): A-6604-2014. Author ID (Scopus): 6603478957.
Evgeny V. Dubinin, PhD, General Director of EpiGin LLC (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57188727732. ORCID: 0000-0003-3384-8406.
Andrey B. Karpov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research, Federal State Unitary Enterprise «Seversk Biophysical Scientific Center» FMBA of Russia (Seversk, Russia); Professor of the Department of Healthcare Organization and Public Health, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-7251-2016. Author ID (Scopus): 5594444960. ORCID: 0000-0002-0119-2740.
Igor V. Vikhlyanov, MD, DSc, Chief Physician of the Altai Regional Oncological Dispensary (Barnaul, Russia). Author ID (Scopus): 57211021828.
Maksim K. Nikitin, MD, Head of Department, Altai Regional Oncological Dispensary (Barnaul, Russia).
Svetlana M. Soldatova, Head of Department, Siberian Federal Research and Clinical Center, FMBA of Russia (Seversk, Russia).
Nina A. Netesova, DSc, Head of the Laboratory of the Department of Genomic Research, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Koltsovo, Russia). Researcher ID (WOS): A-6485-2014. ORCID: 0000-0002-9896-5403.

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalya A. Smetannikova: development of methodology, data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Murat A. Abdurashitov: study conception and design, data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Alexander G. Akishev: development of methodology, data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Pavel I. Pozdnyakov: data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Evgeny V. Dubinin: data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Andrey B. Karpov: data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Igor V. Vikhlyanov: data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Maksim K. Nikitin: data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Svetlana M. Soldatova: data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.
Nina A. Netesova: conception and design, data collection and analysis, writing, review, revision of the manuscript.

Funding
The present study was supported by the Skolkovo fund (grunt № G102/16 from 06.12.2016).
Conflicts of interests
Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-55-68
УДК: 616-006.484-091.8:577.21

Для цитирования: *Мацко Д.Е., Мацко М.В., Бакшеева А.О., Имянитов Е.Н., Улитин А.Ю., Моисеенко В.М., Шелехова К.В., Волков Н.М., Иевлева А.Г., Тюрин В.И., Скляр С.С., Зрелов А.А., Морозова А.С.* Внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность в астроцитомах разной степени злокачественности в материале от первой операции. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 55–68. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-55-68

For citation: *Matsko D.E., Matsko M.V., Baksheeva A.O., Imyanitov E.N., Ulitin A.Yu., Moiseenko V.M., Shelekhova K.V., Volkov N.M., Ievleva A.G., Tiurin V.I., Sklyar S.S., Zrelov A.A., Morozova A.S.* Intratumor morphologic and molecular genetic heterogeneity in astrocytomas of different grade of malignancy in the material from the first operation. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 55–68. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-55-68

ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ В АСТРОЦИТОМАХ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ В МАТЕРИАЛЕ ОТ ПЕРВОЙ ОПЕРАЦИИ

Д.Е. Мацко[1,2,3,4], М.В. Мацко[1,2,3], А.О. Бакшеева[5], Е.Н. Имянитов[6,7,8], А.Ю. Улитин[4,6], В.М. Моисеенко[1,3], К.В. Шелехова[1,3], Н.М. Волков[1,3], А.Г. Иевлева[7,8], В.И. Тюрин[7], С.С. Скляр[4], А.А. Зрелов[4], А.С. Морозова[2]

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Россия[1]
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: marinamatsko@mail.ru[1]
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия[2]
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9[2]
ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия[3]
Россия, 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72А[3]
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[4]
Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12[4]
СПБ ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», г. Санкт-Петербург, Россия[5]
Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 8[5]
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[6]
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41[6]
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[7]
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68[7]
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[8]
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2[8]

Аннотация

Введение. Внутриопухолевая гетерогенность является одним из ключевых факторов неблагоприятного прогноза в лечении пациентов со всеми онкологическими заболеваниями. Астроцитарные новообразования неизбежно рецидивируют с приобретением резистентности к дальнейшей терапии. Одна из возможных причин – это гетерогенность опухоли. **Цель исследования –** определить наличие морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности в первичной глиобластоме, анапластической астроцитоме и диффузной астроцитоме. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с анализом морфологических (n=22) и молекулярно-генетических характеристик (n=8) впервые прооперированных пациентов с глиобластомой GIV (ГБ), анапластической астроцитомой GIII (АА) и диффузной астроцитомой GII (ДА) в возрасте от 18 лет и старше. Забор образцов опухолевой ткани производился из 5 равноудаленных точек одного опухолевого узла при субтотальном и близко к тотальному удалении. Были получены 110 фрагментов опухолевой ткани. Гистологический диагноз ставился в каждом образце опухоли согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2007/2016). Относительная экспрессия мРНК генов: *MGMT, C-kit, TOP2α, PDGFR-α, ERCC1, VEGF* и мутации в генах *IDH1*

Мацко Марина Витальевна, marinamatsko@mail.ru

и *IDH2* определялись при помощи ПЦР-методик. **Результаты.** Морфологическая внутриопухолевая гетерогенность была выявлена в 72,7 % случаев (16/22). В первичной ГБ гетерогенность наблюдалась в 68,8 % (11/16), в АА – в 80 % (4/5) и в единственном случае ДА. В 50 % случаев опухоль была гетерогенна в 3 и более фрагментах из пяти. Морфологическая гетерогенность представляла собой сочетание в одном опухолевом узле морфологических признаков астроцитом разной степени злокачественности – от ДА до ГБ. Внутриопухолевая молекулярно-генетическая гетерогенность была изучена у 8 пациентов в 48 экспрессионных анализах генов *MGMT, C-kit, TOP2α, PDGFR-α, ERCC1, VEGF* и наблюдалась в 41,7 % (20/48) случаев. **Заключение.** Присутствие внутриопухолевой гетерогенности следует учитывать во время операции для предоставления оптимального числа фрагментов опухоли на гистологическое и молекулярно-генетическое исследование, что имеет решающее значение для адекватной оценки прогноза и планирования лечения.

Ключевые слова: глиобластома, анапластическая астроцитома, внутриопухолевая гетерогенность, морфологическая гетерогенность, молекулярно-генетическая гетерогенность, экспрессия генов, мутации в генах *IDH1* и *IDH2*

INTRATUMOR MORPHOLOGIC AND MOLECULAR GENETIC HETEROGENEITY IN ASTROCYTOMAS OF DIFFERENT GRADE OF MALIGNANCY IN THE MATERIAL FROM THE FIRST OPERATION

D.E. Matsko[1,2,3,4], M.V. Matsko[1,2,3], A.O. Baksheeva[5], E.N. Imyanitov[6,7,8], A.Yu. Ulitin[4,6], V.M. Moiseenko[1,3], K.V. Shelekhova[1,3], N.M. Volkov[1,3], A.G. Ievleva[7,8], V.I. Tiurin[7], S.S. Sklyar[4], A.A. Zrelov[4], A.S. Morozova[2]

Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological), St. Petersburg, Russia[1]
68A, Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Pesochny, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru[1]
Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia[2]
7/9, University embankment, 199034, St. Petersburg, Russia[2]
Sankt-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia[3]
72A, Kondratyevsky avenue, 195271, St. Petersburg, Russia[3]
Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia[4]
12, Mayakovskogo Street, 191014, St.Petersburg, Russia[4]
Committee on Public Health of the Government of St. Petersburg Rauhfus children's clinical center, St.Petersburg, Russia[5]
8, Ligovsky avenue, 191036, St. Petersburg, Russia[5]
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia[6]
41, Kirochnaya Street, 191015, St. Petersburg, Russia[6]
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia[7]
68, Leningradskaya Street, 197758, Pesochny, St. Petersburg, Russia[7]
St. Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia[8]
2, Litovskaya Street, 194100, St. Petersburg, Russia[8]

Abstract

Introduction. Intratumor heterogeneity is one of the key reasons for unfavourable prognosis in malignant tumors. Astrocytic tumors are known to develop therapy resistance inevitably during the course of disease. One of possible reason is tumor heterogeneity. **Purpose.** The aim of this work was to assess the intratumor morphologic and molecular heterogeneity in diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytomas and primary glioblastomas. **Material and Methods**. We conducted morphologic (n=22) and molecular-genetic (n=8) analysis of surgical specimens obtained from primarily operated glioblastoma GIV (GB), anaplastic astrocytomas GIII (AA) and diffuse astrocytoma GII (DA) patients aged 18 years and older in whom total or subtotal tumor resection was performed. Tissue sampling for the analysis was performed from 5 equidistant areas of each tumor. Morphologic diagnosis was established according to WHO classification of central nervous system tumors (2007/2016). *MGMT, C-kit, TOP2A, PDGFR-α, ERCC1, VEGF* genes mRNA expression was assessed by RT-PCR. *IDH1* and *IDH2* mutational status was evaluated by allele-specific PCR. **Results.** Morphologic heterogeneity was evident in 72,7 % tumors (16/22) overall. Heterogeneity was observed in 68,8 % (11/16) of GB, 80 % (4/5) of AA and in the only case of DA. In 50 % of cases at least 3 different morphologic variants were seen in different areas of the tumor. This morphologic heterogeneity presented as the combination of different grades of anaplasia (GII – GIV) in one tumor. Molecular profile was assessed in 48 expression

analysis of genes: *MGMT, C-kit, TOP2A, PDGFR-α, ERCC1, VEGF* from 8 patients. Intratumoral molecular heterogeneity was revealed in 41,7 % of cases (20/48). **Conclusion.** The presence of intratumoral heterogeneity should be taken into account during surgery for adequate tumor sampling for histologic and molecular analysis which is critical for proper assessment of prognosis and following treatment planning.

Key words: glioblastoma, astrocytoma, intratumor heterogeneity, morphologic heterogeneity, molecular-genetic heterogeneity, gene expression, *IDH1* and *IDH2* mutations.

Введение

История изучения астроцитарных опухолей уходит корнями в середину XIX века, когда Р. Вирхов в 1864 г. впервые представил их макроскопическое описание [1]. Свое название «глиомы» эти опухоли получили за структурное сходство с глией. Сам термин «глиобластома» впервые был введен Strauss и Globus в 1918 г. [2]. Авторы связывали название глиобластомы с недифференцированными «клетками-глиобластами», из которых она состояла. Впервые на полиморфность строения «глиоматозных» опухолей обратил внимание В.В. Веденгаммер [3]. Морфологической внутриопухолевой гетерогенности посвятил несколько своих работ Л.И. Смирнов, в них он отметил наличие не просто фенотипически отличных клеток в опухоли, но и участков разной степени зрелости [4, 5]. На многообразие клеточного состава и присутствие в опухоли компонентов разных тканевых элементов указывали и отечественные, и зарубежные исследователи первой половины XX века, ещё задолго до того, как появились первые предположения о влиянии гетерогенности на резистентность опухоли к проводимой адъювантной терапии [4, 6–9]. В настоящее время научный интерес смещается от изучения фенотипических особенностей к познанию генетической гетерогенности злокачественных астроцитом.

Последние годы ознаменовались активным развитием молекулярной биологии, усовершенствованием стандартов лечения, диагностики и динамического наблюдения за пациентами, однако продолжительность жизни по-прежнему остается невысокой. Показатели 5-летней выживаемости больных диффузной астроцитомой GII (ДА) составляют 50,1 %, анапластической астроцитомой GIII (АА) – 29,8 %, первичной глиобластомой GIV (ГБ) – 5,5 %. Работы, посвященные молекулярной генетике, пролили свет на патогенетические механизмы возникновения этих новообразований, а также выявили предиктивные и прогностические биомаркеры, имеющие существенное клиническое значение [10–16].

Согласно данным немногочисленных исследований, ключевыми причинами развития рецидива заболевания рассматриваются наличие гетерогенности в опухоли, нарушение работы систем репарации ДНК и присутствие плюрипотентных стволовых опухолевых клеток с заведомо неизвестной их дифференцировкой в процессе эволюции самой опухоли. Именно поэтому интерес к морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности в опухоли только растет [17–19]. Однако обнаружить морфологическую гетерогенность опухоли можно лишь при исследовании интраоперационного материала, полученного из нескольких точек опухолевого узла. В зарубежных работах, посвященных данной проблеме, оптимальное число исследуемых образцов опухолевой ткани составляет от трех до шести [20, 21].

Цель исследования – определить наличие морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности в первичной глиобластоме, анапластической астроцитоме и диффузной астроцитоме.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 22 больных в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированной нейроэпителиальной опухолью супратенториальной локализации, в том числе 8 мужчин. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в данном исследовании, одобренном этическим комитетом.

Пациентам было выполнено хирургическое удаление опухоли со степенью циторедукции от субтотального до практически тотального удаления, которые оценивались посредством интраоперационной УЗ-навигации и МРТ с контрастным усилением в раннем послеоперационном периоде. Под макроскопически тотальным удалением понималась резекция опухоли 95 % и более, под субтотальным – 80–94 %. Интраоперационно проводился забор фрагментов опухолевой ткани из пяти равноудаленных точек с минимальным расстоянием между ними 15 мм под контролем УЗ-навигации и флюоресцентной микроскопии с использованием 5 ALA (рис. 1). Кусочки опухоли помещались в пробирки с 10 % нейтральным формалином с соответствующей их маркировкой по локализации с последующим изготовлением парафиновых блоков по стандартной методике. Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификациями ВОЗ опухолей ЦНС (2007/2016) в каждом фрагменте опухолевой ткани. Всем больным выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием антител GFAP (poly, DakoCytomation) и Ki67 (MIB-1, DakoCytomation), а при необходимости: Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica), CD99 (12E7, DakoCytomation). На первом этапе проводился анализ гистологических препаратов с окрасками: гематоксилин и эозин, Ki-67, GFAP. В части случаев (при наличии примитивного нейроэктодермального компонента в опухоли) составля-

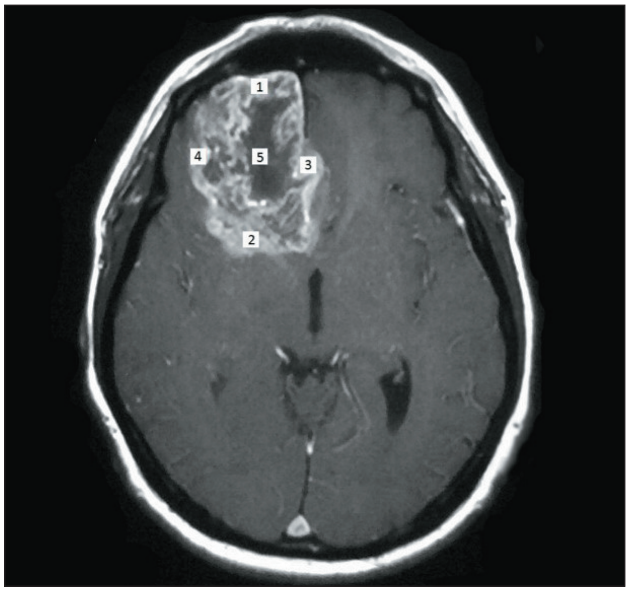


Рис. 1. Точки интраоперационного забора материала для определения внутриопухолевой гетерогенности
Fig. 1. Intraoperative sampling points for determining intratumoral heterogeneity

лась панель для второго этапа ИГХ-исследования с постановкой окончательного диагноза в каждом фрагменте опухолевой ткани. При оценке цитоплазматического окрашивания антителами GFAP, Syn, NB, CD99 пользовались полуколичественным методом: 0 – окрашивание отсутствует, 1+ – слабое окрашивание, 2+ – умеренное окрашивание, 3+ – интенсивное окрашивание. При ядерном окрашивании антителом Ki67 определялся процент окрашенных клеток к их общему числу.

Для молекулярно-генетического исследования с блока производился прицельный забор опухолевых клеток с минимальным объемом информативного материала 85 %. Относительная экспрессия мРНК генов *TP*, *ERCC1, TOP2A, MGMT, VEGF, C-kit, PDGFR-α* определялась при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem (BioRadLaboratories, США) по ранее отработанной методике [22] (рис. 2).

Мутации в генах *IDH1* (экзон 4) и *IDH2* (экзон 4) в опухолевой ткани детектировали при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA – High Resolution Melting Analysis) с последующим секвенированием ДНК.

Результаты

Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность была изучена у 22 больных (110 парафиновых блоков) (табл. 1). Первичная ГБ была диагностирована у 16 больных, АА – у 5, и ДА – у одного пациента. В 16 (72,7 %) случаях из 22 была выявлена внутриопухолевая морфологическая гетерогенность. Таким образом, в первичной ГБ она присутствовала в 68,8 % (11/16), в АА – в 80 % (4/5) и в единственном случае ДА. Ровно в половине случаев опухоль была гетерогенна в 3 и более фрагментах из 5 (50 %).

Ниже приводится описание клинического случая (табл. 1, 19) с морфологической гетерогенностью в опухоли (рис. 3–7). Представленный случай имел разнообразную морфологическую картину: «мозг», «диффузная астроцитома GII» и «анапластическая астроцитома GIII». Окончательный диагноз – анапластическая астроцитома GIII.

Внутриопухолевая молекулярно-генетическая гетерогенность была изучена в 8 случаях (2 случая – АА и 6 – ГБ). Всего проанализировали 40 фрагментов опухолевой ткани (по 5 фрагментов из каждого опухолевого узла), из них в 7 не удалось выделить достаточное количество РНК для проведения анализа. Таким образом, молекулярно-генетическое исследование удалось выполнить в 33 фрагментах опухолевой ткани, и в каждом определялся уровень экспрессии мРНК генов *MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, TOP2A, C-kit* и мутации в генах *IDH1* и *IDH2* (табл. 2).

Изменение уровней экспрессии шести генов изучено в 48 экспрессионных анализах. Уровни экспрессии мРНК большинства генов (*PDGFR-α, VEGF, TOP2A, MGMT*) в разных фрагментах одного случая остались прежними в 4 (50 %) из 8 случаев, в гене *C-kit* – в 62,5 % (5/8), в гене *ERCC1* –

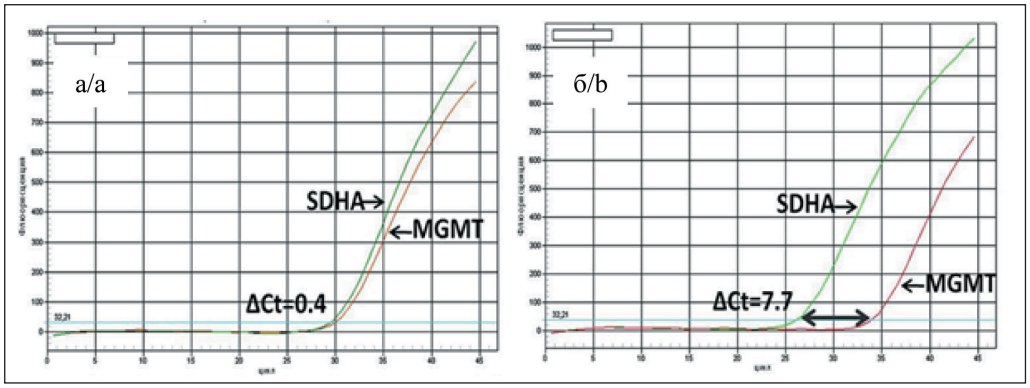


Рис. 2. Метод определения экспрессии мРНК – ПЦР в режиме реального времени. а) высокий уровень экспрессии; б) низкий уровень экспрессии (ΔCt<0,7 – высокий; 0,7<ΔCt< 3 – средний; Δ Ct=> 3 – низкий)
Fig. 2. A method for determining the expression of mRNA – real time PCR. a – a high level of expression, b – a low level of expression (ΔCt<0,7 – high; 0,7<ΔCt<3 – medium; Δ Ct =>3 – low)

Таблица 1/Table 1

Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность

Intratumor morphological heterogeneity

Номер случая/ Number of case	Правый полюс/ Right pole		Левый полюс/ Left pole		Центр/ Center		Передний полюс/ Anterior pole		Задний полюс/ Dorsal pole		Окончательный диагноз/ Final diagnosis	Гетероген-ность/ Heteroge-neity
	Диагноз/ Diagnosis	Ki67 (%)	Диагноз/ Diagnosis	Ki67 (%)	Диагноз/ Diagnosis	Ki67 (%)	Диагноз/ Diagnosis	Ki67 (%)	Диагноз/ Diagnosis	Ki67 (%)		
1	АА/AA	8–10	АА/AA	8–12	АА/AA	8–10	АА/AA	7–8	АА/AA	8	AAGIII/AAGIII	Нет/No
2	ГБ/GB	30–35	ГБ/GB	30	ГБ/GB	35–40	ГБ/GB	40–45	ГБ/GB	40	ГБGIV/GBGIV	Нет/No
3	ГБ/GB	10–12	ГБ/GB	20–25	ГБ/GB	10–12	мозг/ГБ/brain/GB	0/16–18	ГБ/GB	18–20	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
4	ГБ/GB	25–30	ГБ/GB	30–40	ГБ/GB	35–40	ГБ/GB	40–45	ГБ/GB	30–40	ГБGIV/GBGIV	Нет/no
5	ДА/AA/ DA/AA	<5/7–9	АА/AA	8–10	АА/AA	6–8	ДА/AA/ DA/AA	<5/5–6	мозг/АА/ brain/AA	0/6–8	AAGIII/AAGIII	Есть/Yes
6	ГБ/GB	12–14	ГБ/GB	18–20	ГБ/GB	18	ГБ/GB	30	ГБ/GB	14–16	ГБGIV/GBGIV	Нет/no
7	АА/AA	7–8	мозг/ДА/АА/ brain/DA/AA	2–3/ 5–6	ДА/AA/ DA/AA	2–3/10	АА/AA	7–8	АА/AA	10–12	AAGIII/AAGIII	Есть/Yes
8	ГБ/GB	16	некроз/necrosis	–	некроз/necrosis	–	ГБ/GB	25	ГБ/GB	20	ГБGIV/GBGIV	Нет/No
9	ДА/ГБ/ DA/GB	4–5/50	ДА/ГБ/ DA/GB	1–2/ 25	ДА/DA	2–3	АА/ГБ	5–7/ 35–40	ДА/АА	2–3/10	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
10	мозг/ ДА/АА/ brain/DA/AA	1/2–3/5–6	мозг/ГБ/ brain/GB	1–2/ 10–12	АА/AA	8–10	мозг/brain	0–1	АА/AA	8–9	AAGIII/AAGIII	Есть/Yes
11	ДА/ГБ/ DA/GB	1–2/10–12	ГБ/GB	40–45	мозг/ДА/ brain/DA	н.д./n.a.	ГБ/GB	30–35	мозг/ГБ/ brain/GB	1/50	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
12	ДА/АА	2–3/5–6	н.д./n.a.	н.д./n.a.	ГБ/GB	30–40	АА/AA	5–6	ГБ/GB	20–25	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
13	ДА/DA	2	ДА/DA	1–2	ДА/DA	1–2	ДА/DA	2–5	мозг/brain	1	ДАGII/DAGII	Есть/Yes
14	ГБ с ПНЕО / GB with pNET	25–30	ГБ с ПНЕО / GB with pNET	30/ 80–90	ГБ/GB	10–40	ДА/ГБ с ПНЕО / DA/GB with pNET	2–3/90	ГБ с ПНЕО / GB with pNET	80	ГБGIV с ПНЕО / GBGIV with pNET	Есть/Yes
15	ГБ/GB	12–16	ГБ/GB	20–25	н.д./n.a.	н.д./n.a.	ГБ/GB	20	ДА/ГБ	3–4/20	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
16	ГБ/GB	30–40	АА/ГБ/ AA/GB	5–7/ 20	ГБ/GB	16–18	ДА/АА	4–5/ 8–10	ГБ/GB	20	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
17	ГБ/GB	25–30	ГБ/GB	20–25	ГБ/GB	40–45	ГБ/GB	25–30	ГБ/GB	35–40	ГБGIV/GBGIV	Нет/No
18	мозг/ДА/ brain/DA	0–1/3–4	ГБ/GB	15–16	ДА/АА/ГБ	4–5/14	ДА/АА/ГБ	3–4/14	ГБ/GB	20–25	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
19	мозг/ДА/АА/ brain/DA/AA	0–1/5–6/8	ДА/АА/ DA/AA	3–4/ 6–8	ДА/АА/ DA/AA	2–3/6–8	АА/AA	6–8	ДА/АА/ DA/AA	2–3/8–9	AAGIII/AAGIII	Есть/Yes
20	ГБ/GB	25–35	ГБ/GB	20–25	ГБ/GB	20–25	АА/AA	7–8	ГБ/GB	16	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
21	мозг/ГБ/ brain/GB	1/30	мозг/brain	1	ГБ/GB	20–25	ГБ/GB	30	ДА/АА/ DA/AA	2–3/10	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes
22	ДА/АА/ DA/AA	н.д.	АА/ГБ/ AA/GB	5–7/20	АА/AA	7–8	ДА/АА/ DA/AA	н.д./n.a.	ДА/DA	5	ГБGIV/GBGIV	Есть/Yes

Примечание: ДА – диффузная астроцитома GII; АА – анапластическая астроцитома GIII; ГБ – глиобластома GIV; Ki67 – индекс пролиферативной активности; ПНЕО – примитивная нейроэктодермальная опухоль; н.д. – нет данных.

Note: DA – diffuse astrocytoma GII; AA – anaplastic astrocytoma GIII; GB – primary glioblastoma GVI; Ki67 – proliferative index; PNET – primitive neuroectodermal tumor; n.a. – no information available.

в 87,5 % (7/8). Таким образом, в общей сложности уровни экспрессии мРНК всех изучаемых генов отличались в 41,7 % (20/48) (в табл. 2 выделены цветом) и оказались без изменений в 58,3 % случаев.

Генетическая гетерогенность отсутствовала только при определении мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*. Мутация была выявлена в гене *IDH1 (R132H)* в 50 % (4/8) случаев – в двух первичных ГБ и двух АА (табл. 2). В пяти из восьми исследуемых случаев наблюдалась морфологическая гетерогенность в опухоли с разной пролиферативной активностью (Ki67). Отметим, что Ki67 порой существенно отличался в рамках одного случая. Морфологическая гетерогенность отличалась большей частотой, чем молекулярно-генетическая (72,7 % и 41,7 % соответственно).

Обсуждение

Актуальность изучения гетерогенности в первичных опухолях ЦНС с годами усиливается, и связано это в первую очередь с растущей заболеваемостью и неизбежным рецидивированием астроцитом, которые составляют более 50 % от всех нейроэпителиальных опухолей. Внутриопухолевая гетерогенность злокачественных астроцитом вполне может объяснить наличие первоначальной резистентности опухоли к лечению и развитие рецидива заболевания даже после достижения объ-

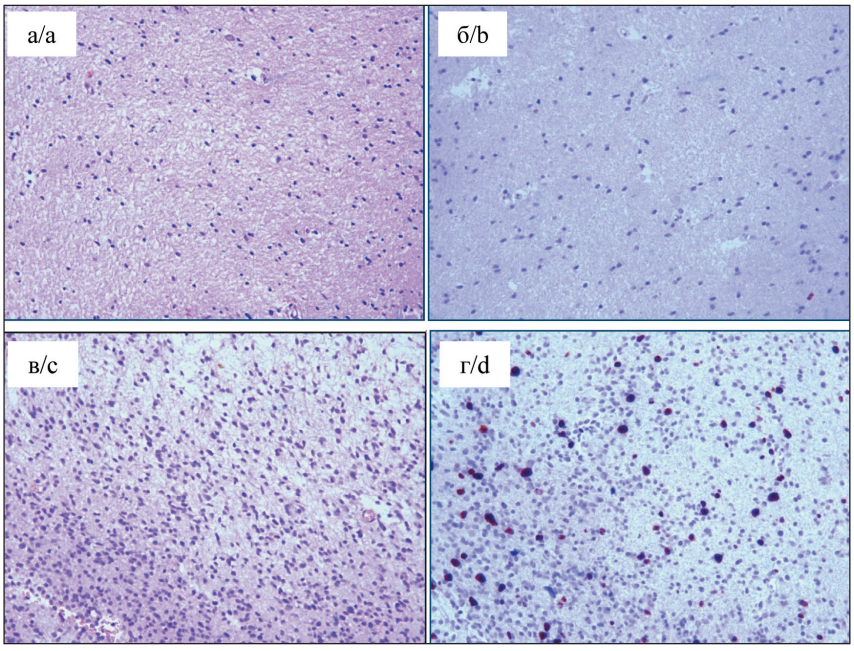


Рис. 3. Морфологическая гетерогенность. Правый полюс: а – мозг; окраска гематоксилином и эозином, ×100; б – мозг; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (0–1 %), ×100; в – фрагмент диффузной астроцитомы GII и анапластической астроцитомы GIII с плотноклеточностью; окраска гематоксилином и эозином, ×100; г – фрагмент диффузной астроцитомы GII и анапластической астроцитомы GIII; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (5–6 %/8 %), ×100
Fig. 3. Morphological heterogeneity. Right pole. a – the brain. Hematoxylin-eosin staining; ×100. b – the brain. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (0–1 %); ×100. c – fragment of diffuse astrocytoma GII and anaplastic astrocytoma GIII with hypercellularity. Hematoxylin-eosin staining; ×100. d – fragment of diffuse astrocytoma GII and anaplastic astrocytoma GIII. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (5–6 % / 8 %); ×100

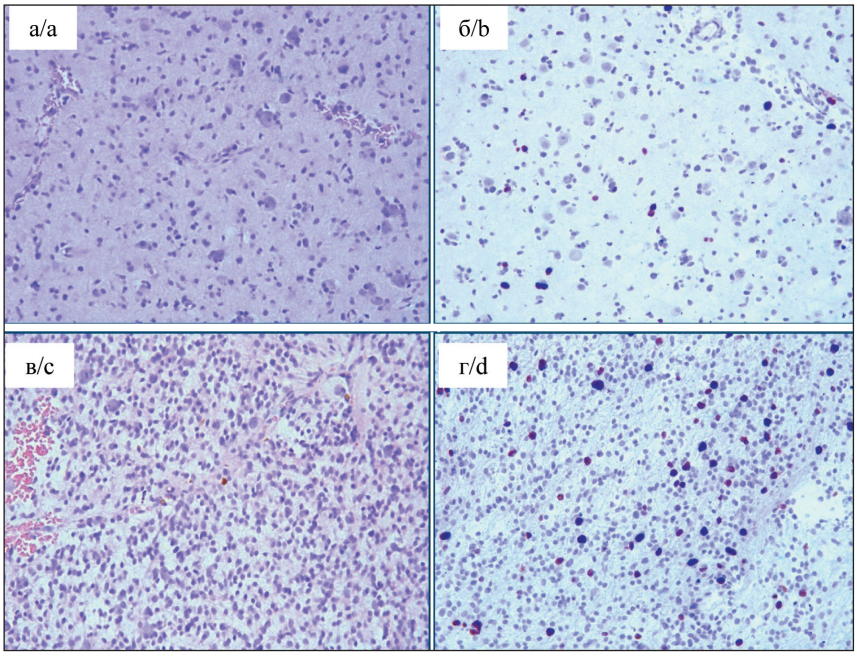


Рис. 4. Морфологическая гетерогенность. Левый полюс: а – диффузная астроцитома GII с явлением нейронофагии; окраска гематоксилином и эозином, ×100; б – диффузная астроцитома GII; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (3–4 %), ×100; в – анапластическая астроцитома GIII; плотноклеточность, пролиферация сосудов; окраска гематоксилином и эозином, ×100; г – анапластическая астроцитома GIII; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (6–8 %), ×100
Fig. 4. Morphological heterogeneity. Left pole. a – diffuse astrocytoma GII with the phenomenon of neuronophagy; Hematoxylin-eosin staining; ×100. b – diffuse astrocytoma GII. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (3–4 %); ×100. c – anaplastic astrocytoma GIII. Hypercellularity, vascular proliferation. Hematoxylin-eosin staining; ×100. d – anaplastic astrocytoma GIII. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (6–8 %); ×100

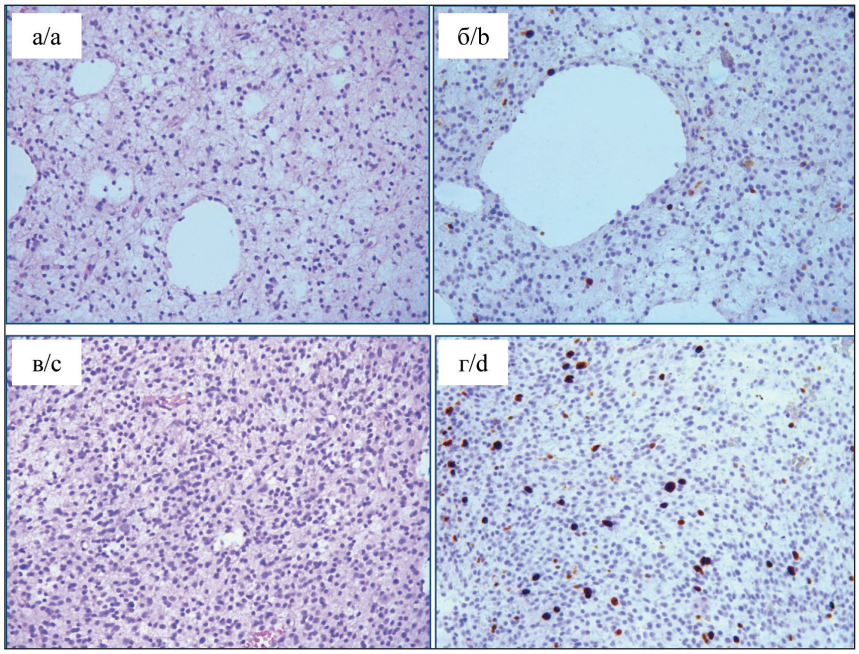


Рис. 5. Морфологическая гетерогенность. Центр: а – диффузная астроцитома GII с микрокистозом; окраска гематоксилином и эозином, ×100; б – диффузная астроцитома GII с микрокистозом; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (2–3 %), ×100; в – анапластическая астроцитома GIII; пролиферация сосудов, плотноклеточность; окраска гематоксилином и эозином, ×100; г – анапластическая астроцитома GIII; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (6–8 %), ×100

Fig. 5. Morphological heterogeneity. Center. a – diffuse astrocytoma GII with microcystosis. Hematoxylin-eosin staining; ×100. b – diffuse astrocytoma GII with microcystosis. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (2–3 %); ×100. c – anaplastic astrocytoma GIII. Vascular proliferation, hypercellularity. Hematoxylin-eosin staining; ×100. d – anaplastic astrocytoma GIII. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (6–8 %); ×100

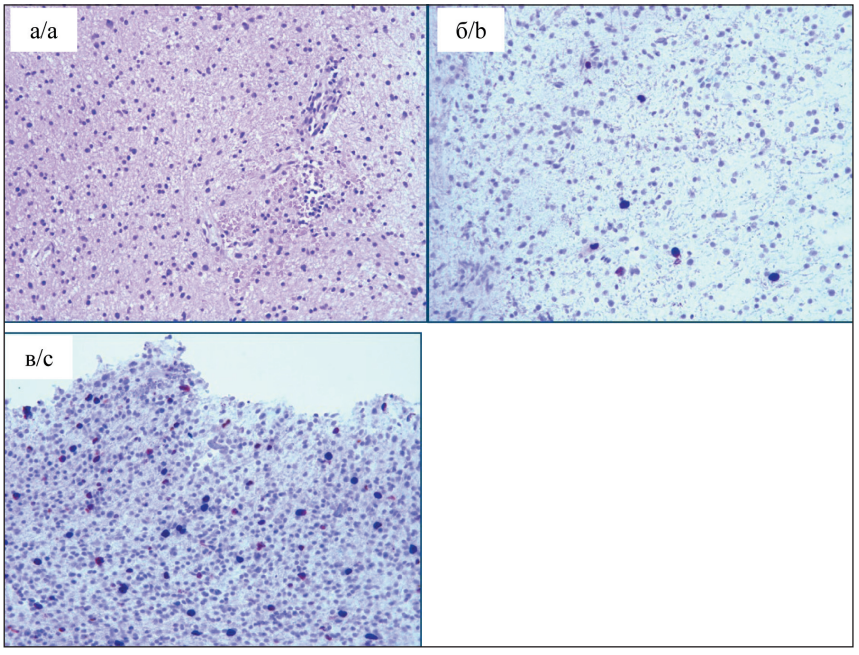


Рис. 6. Морфологическая гетерогенность. Задний полюс: а – фрагмент диффузной астроцитомы GII и анапластической астроцитомы GIII с плотноклеточностью; пролиферациия сосудов на границе ДА и АА; окраска гематоксилином и эозином, ×100; б – диффузная астроцитома GII; ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (2–3 %), ×100;
в – анапластическая астроцитома GIII. ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (8–9 %), ×100

Fig. 6. Morphological heterogeneity. Dorsal pole. a – fragment of diffuse astrocytoma GII and anaplastic astrocytoma GIII with hypercellularity. Vascular proliferation at the border of DA and AA. Hematoxylin-eosin staining; ×100.
b – diffuse astrocytoma GII. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki-67 antibody (2–3 %), ×100; c – anaplastic astrocytoma GIII. Immunohistochemistry, nuclear staining with Ki-67 antibody (8–9 %); ×100

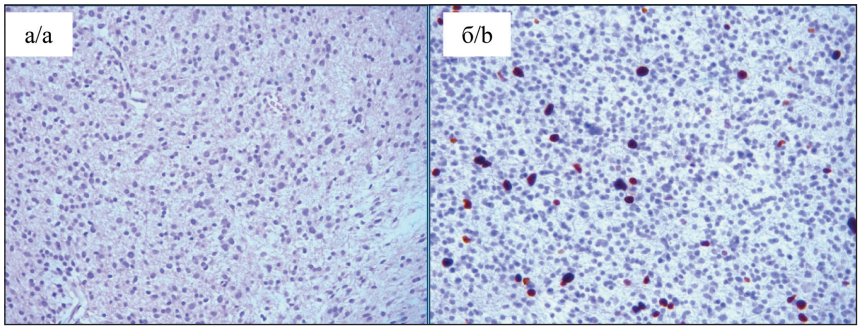


Рис. 7. Передний полюс: а – анапластическая астроцитома GIII, плотноклеточность, пролиферация сосудов, окраска гематоксилином и эозином, ×100; б – ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki67 (6–8 %), ×100

Fig. 7. Morphological heterogeneity. Anterior pole. a – anaplastic astrocytoma GIII hypercellularity, vascular proliferation. Hematoxylin-eosin staining; ×100;
b – immunohistochemistry, nuclear staining with Ki67 antibody (6–8 %); ×100

Таблица 2/Table 2

Внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность

Intratumor morphological and molecular-genetic heterogeneity

Случай 1 (ГБ)/Case 1 (GB)	*MGMT*	*TOP2A*	*C-kit*	*PDGFRA*	*VEGF*	*ERCC1*	*IDH1/IDH2*	Ki67 (%)
Передний полюс (АА-ГБ)/Anterior pole (AA-GB)	4,7 (н/l)	3,8 (н/l)	3,3 (ср/m)	1,1 (ср/m)	-2,7 (в/h)	-1,1 (в/h)	WT	10-18
Центр (некроз-ГБ)/Center (necrosis-GB)	3,9 (н/l)	3,7 (ср/m)	2,7 (ср/m)	0,0 (ср/m)	-1,9 (в/h)	-1,3 (в/h)	WT	22
Левый полюс (АА-ГБ)/Left pole (AA-GB)	5,8 (н/l)	4,5 (н/l)	3,9 (н/l)	- 0,3 (ср/m)	-3,9 (в/h)	-1,1 (в/h)	WT	8-20
Правый полюс (АА-ГБ)/Right pole (AA-GB)	3,7 (н/l)	2,5 (ср/m)	3 (ср/m)	0,3 (ср/m)	-2,2 (в/h)	-1,5 (в/h)	WT	8-25
Задний полюс (ГБ)/Dorsal pole (GB)	3,8 (н/l)	3,9 (н/l)	2,8 (ср/m)	0,4 (ср/m)	-1,9 (в/h)	-0,9 (в/h)	WT	20
Случай 2 (ГБ)/Case 2 (GB)	***MGMT***	***TOP2A***	***C-kit***	***PDGFRA***	***VEGF***	***ERCC1***	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Правый полюс (ДА-АА)/Right pole (DA-AA)	2,9 (ср/m)	8,6 (н/l)	2,4 (ср/m)	2,6 (н/l)	-0,4 (ср/m)	-2,5 (в/h)	IDH1 R132H	н.д./n.a.
Левый полюс (АА-ГБ)/Left pole (AA-GB)	2,2 (ср/m)	4,9 (н/l)	1,3 (ср/m)	4,5 (н/l)	-3,9 (в/h)	-1,0 (в/h)	IDH1 R132H	7-20
Задний полюс (мозг-ДА)/Dorsal pole (brain-DA)	2,3 (ср/m)	8,5 (н/l)	2,6 (ср/m)	-1,8 (ср/m)	1,1 (ср/m)	-0,7 (в/h)	IDH1 R132H	0-1-5
Передний полюс (ДА-АА)/Anterior pole (DA-AA)	2,2 (ср/m)	9,8 (н/l)	3,4 (ср/m)	-0,2 (ср/m)	-0,5 (ср/m)	-2,1 (в/h)	IDH1 R132H	н.д./n.a.
Центр (некроз-АА)/Center (necrosis-AA)	1,7 (ср/m)	4,7 (н/l)	1,4 (ср/m)	3,6 (н/l)	-2,4 (в/h)	-1,3 (в/h)	IDH1 R132H	8
Случай 3 (ГБ)/Case 3 (GB)	MGMT	TOP2A	***C-kit***	***PDGFRA***	***VEGF***	***ERCC1***	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Центр (ГБ)/Center (GB)	3,0 (н/l)	1,8 (ср/m)	2,5 (ср/m)	0,8 (ср/m)	-0,1 (ср/m)	-1,0 (в/h)	WT	18
Правый полюс (некроз-ГБ)/ Right pole (necrosis-GB)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	14
Левый полюс (некроз-ГБ)/ Left pole (necrosis-GB)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	20
Задний полюс (ГБ)/Dorsal pole (GB)	2,0 (ср/m)	4,5 (н/l)	3,5 (ср/m)	0,3 (ср/m)	-1,7 (в/h)	-1,1 (в/h)	WT	16
Передний полюс (ГБ)/Anterior pole (GB)	3,6 (н/l)	1,0 (ср/m)	5,3 (н/l)	1,1 (ср/m)	0,2 (ср/m)	-0,5 (в/h)	WT	30
Случай 4 (АА)/Case 4 (AA)	***MGMT***	***TOP2A***	***C-kit***	***PDGFRA***	***VEGF***	***ERCC1***	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Центр (ДА-АА)/Center (DA-AA)	3,7 (н/l)	4,7 (н/l)	1,6 (ср/m)	-0,9 (ср/m)	3,0 (н/l)	1,8 (н/l)	IDH1 R132H	3-10
Правый полюс/Right pole (AA)	10,0 (н/l)	3,6 (ср/m)	2,8 (ср/m)	-0,1 (ср/m)	3,1 (н/l)	1,6 (н/l)	IDH1 R132H	8
Левый полюс (мозг-ДА)/ Left pole (brain-DA)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	0-1-6
Задний полюс (АА)/ Dorsal pole (AA)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	12
Передний полюс (АА)/Anterior pole (AA)	10,0 (н/l)	9,0 (н/l)	2,3 (ср/m)	-1,6 (ср/m)	2,4 (н/l)	10,0 (н/l)	IDH1 R132H	8
Случай 5 (ГБ)/Case 5 (GB)	MGMT	TOP2A	C-kit	PDGFRA	VEGF	ERCC1	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Центр (некроз)/Center (necrosis)	2,0 (ср/m)	3,2 (ср/m)	7,6 (н/l)	0,9 (ср/m)	-4,7 (в/h)	-3,0 (в/h)	WT	-
Правый полюс (ГБ)/Right pole (GB)	2,6 (ср/m)	1,8 (ср/m)	10,0 (н/l)	1,4 (н/l)	-4,3 (в/h)	-1,3 (в/h)	WT	16
Левый полюс (некроз)/Left pole (necrosis)	2,0 (ср/m)	2,7 (ср/m)	5,6 (н/l)	0,9 (ср/m)	-4,3 (в/h)	-1,9 (в/h)	WT	-
Задний полюс (ГБ)/Dorsal pole (GB)	2,7 (ср/m)	1,5 (ср/m)	8,5 (н/l)	0,5 (ср/m)	-4,2 (в/h)	-2,1 (в/h)	WT	20
Передний полюс (ГБ)/Anterior pole (GB)	3,1 (н/l)	1,7 (ср/m)	5,3 (н/l)	1,7 (н/l)	-3,0 (в/h)	-1,0 (в/h)	WT	25
Случай 6 (ГБ)/Case 6 (GB)	***MGMT***	***TOP2A***	***C-kit***	***PDGFRA***	***VEGF***	***ERCC1***	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Центр (ГБ)/Center (GB)	3,9 (н/l)	2,6 (ср/m)	5,9 (н/l)	-0,4 (ср/m)	-3,1 (в/h)	-0,9 (в/h)	WT	12
Передний полюс (ГБ)/Anterior pole (GB)	4,1 (н/l)	1,4 (ср/m)	7,0 (н/l)	-1,6 (ср/m)	-2,0 (в/h)	-0,7 (в/h)	WT	18
Левый полюс (ГБ)/Left pole (GB)	4,0 (н/l)	0,7 (в/h)	7,0 (н/l)	-2,4 (в/h)	-2,2 (в/h)	-0,7 (в/h)	WT	25
Правый полюс (некроз-ГБ)/Right pole (necrosis-GB)	8,0 (н/l)	1,0 (ср/m)	6,2 (н/l)	-0,4 (ср/m)	-1,4 (в/h)	3,7 (н/l)	WT	12

Окончание таблицы 2/End of Table 2

Задний полюс (некроз-ГБ)/Dorsal pole (necrosis-GB)	2,8 (ср/m)	1,8 (ср/m)	7,1 (н/l)	-0,2 (ср/m)	-2,9 (в/h)	-1,2 (в/h)	WT	20
Случай 7 (ГБGIV)/Case 7 (GB GIV)	***MGMT***	***TOP2A***	***C-kit***	***PDGFRA***	***VEGF***	***ERCC1***	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Центр (ДА- ГБ)/ Center (DA-GB)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	5-14
Правый полюс (мозг-ДА) / Right pole (brain-DA)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	0-1-4
Задний полюс (ГБ)/ Dorsal pole (GB)	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	нет РНК/ no RNA	25
Левый полюс (ГБ)/Left pole (GB)	4,1 (н/l)	2,2 (ср/m)	3,6 (н/l)	-2,4 (в/h)	-2,5 (в/h)	-1,6 (в/h)	IDH1 R132H	16
Передний полюс (ДА-ГБ)/Anterior pole (DA-GB)	2,7 (ср/m)	2,8 (ср/m)	4,9 (н/l)	-1,8 (ср/m)	0,2 (ср/m)	-1,6 (в/h)	IDH1 R132H	4-14
Случай 8 (ААGIII)/Case 8 (AAGIII)	MGMT	TOP2A	***C-kit***	***PDGFRA***	***VEGF***	***ERCC1***	***IDH1/IDH2***	**Ki67**
Центр (АА)/Center (AA)	3,0 (н/l)	4,0 (н/l)	4,1 (н/l)	0,2 (ср/m)	1,4 (ср/m)	-0,7 (в/h)	IDH1 R132H	8
Правый полюс (ДА-АА)/Right pole (DA-AA)	4,0 (н/l)	3,8 (н/l)	5,6 (н/l)	0,1 (ср/m)	2,8 (н/l)	-0,4 (в/h)	IDH1 R132H	3-10
Задний полюс (ДА-АА)/Dorsal pole (DA-AA)	3,0 (н/l)	3,0 (н/l)	3,1 (ср/m)	-0,1 (ср/m)	1,7 (ср/m)	-0,7 (в/h)	IDH1 R132H	5-10
Левый полюс (мозг-АА)/Left pole (brain-AA)	3,6 (н/l)	4,6 (н/l)	2,9 (ср/m)	-0,3 (ср/m)	2,5 (н/l)	-0,2 (в/h)	IDH1 R132H	0-1-10
Передний полюс (АА)/Anterior pole (AA)	3,1 (н/l)	3,4 (н/l)	3,3 (ср/m)	0,0 (ср/m)	2,2 (н/l)	-1,1 (в/h)	IDH1 R132H	8

Примечание: ДА – диффузная астроцитома GII; АА – анапластическая астроцитома GIII; ГБ – глиобластома GIV; Ki67 – индекс пролиферативной активности: н – низкий; в – высокий; ср – средний; н.д. – нет данных.

Note: DA – diffuse astrocytoma GII; AA – anaplastic astrocytoma GIII; GB – primary glioblastoma GVI; Ki67 – proliferative index: l – low, h – high, m – medium; n.a. – no information available.

ективного ответа на терапию первой линии. Еще в 1937 г. при микроскопическом исследовании обратили внимание на то, что в структуру глиобластомы могут входить как элементы всего астроцитарного ряда, так и эмбриональной опухоли («медуллобласты») [23–25]. В нашем исследовании была диагностирована глиобластома с примитивным нейроэктодермальным компонентом с индексом пролиферативной активности Ki67 до 80–90 % в участках эмбриональной опухоли и позитивной окраской антителами Syn и NSE в ней (табл. 1, случай 14). Фенотипическая гетерогенность ДА, АА и первичной ГБ при гистологическом исследовании подтверждена в 72,7 % случаев (16/22). Иногда в рамках одного новообразования опухоль имела черты «диффузной астроцитомы GII» и «глиобластомы GIV» с соответствующим им индексом пролиферативной активности (Ki67). Так, в случае ГБ с примитивным нейрональным компонентом были участки опухоли с картиной «диффузной астроцитомы GII» и индексом пролиферативной активности в них 2–3 % и Ki67 около 80–90 % в фокусах примитивного нейроэктодермального компонента. Интересным также представляется более частое присутствие гетерогенности в АА (80 %) по сравнению с ГБ (68,8 %). Наличие гетерогенности в опухоли необходимо учитывать при заборе опухолевого материала во время операции. По результатам нашего исследования в 50 % случаев опухоль была гетерогенна в 3 и более фрагментах. В связи с чем во избежание ошибочного гистологического диагноза число фрагментов опухолевой ткани, забираемых интраоперационно, должно быть от трех и выше.

Молекулярно-генетическая гетерогенность изучается на разных уровнях (на клеточном и в опухоли человека), разными методиками и с целой мозаикой изучаемых генов [19, 26, 27]. В немногочисленных публикациях подтверждается наличие генетической гетерогенности в одной опухоли для разных генов: *MGMT, PDGFR-α, EGFR, MET* [17, 28–30]. В нашем исследовании изучались изменения экспрессии генов репарации ДНК – *MGMT, ERCC1* и онкогенов – *PDGFR-α, VEGF, C-kit*, а также *TOP2A*. Удалось выяснить, что уровни экспрессии генов *MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, TOP2A, C-kit* чаще были стабильными и различались в 41,7 % случаев (20/48) в рамках одного опухолевого узла, и только в одном случае (№ 6) уровень экспрессии мРНК гена *ERCC1* был в категории от «низкого» до «высокого» (табл. 2). Возможно, только в данном наблюдении речь идет об истинной гетерогенности, поскольку на небольшие колебания экспрессии «низкий-средний» или «высокий-средний» теоретически мог повлиять процент опухолевых клеток в образцах. Данный методологический аспект мы постарались свести к минимуму, забирая материал для генетического исследования с содержанием опухолевых клеток

более 85 %. Разный уровень экспрессии изучаемых генов можно объяснить разным уровнем эволюции и дифференцировки клеток опухоли. Полученный нами результат подтверждается и другими немногими исследованиями, в которых подчеркивается наличие разнообразных экспрессий генов и вариаций числа их копий, что объясняется авторами наличием определенных альтераций для каждого этапа онкогенеза [30–32]. Самой стабильной аберрацией по результатам нашего исследования оказалась мутация в гене *IDH1(R132H),* которая или присутствовала, или отсутствовала во всех фрагментах опухоли. Данные литературы объясняют это явление тем, что характер мутаций для генов *IDH* является неслучайным событием, и чаще всего повреждение происходит в одном и том же положении аминокислоты (R132H) [33].

В некоторых исследованиях гетерогенность изучалась при анализе данных, полученных разными методиками изготовления блока (заморозка и фиксация в парафине), а результаты истолковывались как «гетерогенность», когда на самом деле имела место межметодовая дискордантность. Так, например, определяли статус метилирования промотора гена *MGMT* в образцах опухоли, полученных от 14 пациентов с диагнозом «глиобластома», исследуя 2 фрагмента из каждого опухолевого узла (используя метод заморозки для одного фрагмента и заливку в парафин для другого). В 50 % случаев авторы отметили разные результаты по статусу метилирования [20]. В другом исследовании также при разной методике изготовления блока (заморозка и фиксация в парафине) определяли статус метилирования промотора гена *MGMT* у 13 больных (с забором по 3 фрагмента из каждого узла). В 30 % случаев (4/13) получили межметодовую несопоставимость, и только в одном – истинную внутриопухолевую гетерогенность [21]. В части работ сравнивались результаты, полученные при разных методах определения активности гена *MGMT* (ПЦР, ИГХ и др.), также с логичным получением в итоге разных результатов [34, 35]. На наш взгляд, для выявления истинной гетерогенности необходимо соблюсти идентичность лабораторных методик.

Однако оказывается, что не только эволюция клеток на разном уровне приводит в итоге к гетерогенности, но и цитостатическая терапия. B.E. Johnson et al. отметили, что 98,7 % мутаций в ГБ (после рецидива) связаны с терапией темозоломидом, и эти повреждения не были выявлены в первичных опухолях. Таким образом, ХТ темозоломидом способна повлечь за собой темозоломид-индуцированные мутации и гипермутации в лечебно-резистентных субклонах глиобластомы, что может только усилить гетерогенность опухоли при рецидиве [27]. В другом исследовании обнаружили, что гетерогенность опухоли после химиотерапии темозоломидом возрастает в 4 раза [18]. S. Akgül et al. также показали, что частота мутаций увеличивается после лучевой и химиотерапии с (0,2–4,5 %) до (31,9–90,9 %) при трансформации глиом низкой степени злокачественности во вторичные ГБ, при этом остается неясным: рост числа мутаций обусловлен проведенным лечением или является следствием самой анаплазии опухоли [36].

Изучается также влияние микроокружения опухоли на ее гетерогенность, а именно исследуется способность различных клеточных субпопуляций (опухолевых клеток) приобретать свойства стволовых клеток с появлением, в конечном итоге, генетически различных клонов клеток [19, 37, 38]. Эра изучения стволовых опухолевых клеток началась в 90-х годах XX века с их открытия при остром миелобластном лейкозе. Спустя несколько лет в опухолях ЦНС (примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET), включая медуллобластому, диффузную астроцитому GII и глиобластому GIV) были обнаружены клетки, которые обладают высокой способностью к самообновлению, пролиферации и дифференцировке. Эти клетки, инициирующие опухоль головного мозга BTICS (Brain tumor-initiating cells), были определены по экспрессии маркера клеточной поверхности CD133 [39, 40]. Y. Ding et al., сравнивая нейронные стволовые клетки и стволовые клетки глиобластомы при выполнении скрининга shRNA kinome, выделили ген *BUB1 Mitotic Checkpoint Serine/Threonine Kinase B* (*BUB1B*), который играет одну из ключевых ролей в экспансии стволовых клеток глиобластомы, участвуя в регуляции митоза на этапе контрольных точек клеточного цикла [41, 42]. В другой работе, используя данные экспрессионного анализа генов в стволовых клетках ГБ, астроцитах и нервных клетках-предшественниках, разработали классификацию на основании чувствительности опухолевых клеток к ингибированию гена *BUB1B* [43].

На гетерогенность опухоли также оказывает влияние и микроокружение иммунными клетками. В ткани опухоли присутствуют скопления различных иммунных клеток – лимфоциты, CD4+ и CD 8+, Т-клетки, макрофаги [44–46]. В одном исследовании сообщалось о положительном влиянии инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами на продолжительность жизни пациентов с анапластической астроцитомой, в другом выявили зависимость между степенью инфильтрации В-клетками и выживаемостью пациентов с ГБ [47, 48]. При этом значимых результатов при проведении иммунотерапии опухолей ЦНС пока нет [49].

В последние два года основное внимание уделяется изучению генетической гетерогенности на клеточном уровне. В одной работе проводился анализ молекулярного профиля клонов клеток с определением множества генетических аберраций (*CDK4/6, FGFR1, AKT1/2, MTOR, MET, PIK3C2A, WNT5A, SFRP4* и *MYC)* и активации специфических сигнальных каскадов [36, 50]. В другом исследовании обратили внимание на на-

личие в одной опухоли до 4 подтипов ГБ (нейрональный, олигодендроглиальный, астроцитарный и мезенхимальный) [51] и присутствие в разных участках ГБ гетерогенного метилирования ДНК в менее стабильных областях гена [52]. Интересной представляется работа, в которой авторы предположили, что за формирование внутриопухолевой гетерогенности отвечают определенные гены *(CYB5R2, TPPP3*) и *lncRNAs* [53].

Таким образом, проведенные исследования по определению внутриопухолевой гетерогенности в ГБ выявили большое число генетических и эпигенетических событий в опухоли, что способствовало выделению в ГБ нескольких биологических подтипов (пронейрального, нейронального, мезенхимального и классического). В основу такого деления положено присутствие в опухоли следующих ключевых признаков: мутации в генах *IDH1* и *IDH2,* наличие или отсутствие метилирования промотора гена *MGMT*, присутствие мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста – *EGFR*, мутации в ряде доминантных генов *(EGFR, CDKN2A, NF1, PDGFRA, SYT1, VEGF*, *PECAM1* и др.), с целью индивидуализации терапии больных [54].

Феномен морфологической и генетической гетерогенности подтверждается в тех немногочисленных исследованиях, в которых изучалась эта проблема. Наличие внутриопухолевой морфологической гетерогенности астроцитарных опухолей создает существенные трудности при постановке гистологического диагноза в случае малого количества материала, предоставленного морфологам для исследования. Что касается молекулярно-генетической гетерогенности, то данную биологическую особенность нейроэпителиальных опухолей необходимо учитывать при лечении и динамическом наблюдении больных, поскольку именно она является ключевым фактором развития резистентности к терапии с последующим рецидивом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Virchow R.* Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. Nutr Rev. 1989 Jan; 47(1): 23–5. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x.

2. *Strauss Y., Globus J.* Spongioblastoma with unusually rapid growth following decompression. Neurol. Bull. 1918; 1: 273–279.

3. *Земская А.Г.* Мультиформные глиобластомы головного мозга. Л., 1976. 178 с. [*Zemskaja A.G.* Multiforme Glioblastoma of the Brain. Leningrad, 1976. 178 p. (in Russian)].

4. *Смирнов Л.И.* Морфология нервной системы, общая нормальная и патологическая гистология. М., 1935. 256 с. [*Smirnov L.I.* Morphology of the nervous system, general normal and pathological histology. Moscow, 1935. 256 p. (in Russian)].

5. *Гейманович А.И., Смирнова Л.И.* Опухоли центральной нервной системы. Гос. мед. издат. УССР, 1936; С. 401–421. [*Geymanovich A.I., Smirnova L.I.* Tumors of the central nervous system. State honey. published. 1936. P. 401–421. (in Russian)].

6. *Васкин И.С., Васильев А.А.* Патогистологическая характеристика опухолей центральной нервной системы. Современная хирургия. 1934; 6: 506–526. [*Vaskin I.S., Vasil'ev A.A.* Pathohistological characteristics of tumors of the central nervous system. Modern Surgery. 1934; 6: 506–526. (in Russian)].

7. *Савенко С.Н.* Мультиформная спонгиобластома. Опухоли центральной нервной системы. 1936; С. 424–443. [*Savenko S.N.* Multiforme Spongioblastoma. Tumors of the Central Nervous System. 1936. P. 424–443. (in Russian)].

8. *Scherer H., Gliomstudien. I.I.* Uber die Grenzen der Zelldiagnostik der Gehirngeschwulsten, gargestellt am Beispiel des «Glioblastoma multiforme ganglioides. Virchow s, Arch. 1935; 294: 795–822.

9. *Scherer H.* The forms of growth in gliomas and their practical significance. Brain. 1940; 63: 11–35.

10. *Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W., Mariani L., Bromberg J.E., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10; 352(10): 997–1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.

11. *Chinot O.L., Barrié M., Fuentes S., Eudes N., Lancelot S., Metellus P., Muracciole X., Braguer D., Ouafik L., Martin P.M., Dufour H., Figarella-Branger D.* Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide. J Clin Oncol. 2007 Apr 20; 25(12): 1470–5. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4807.

12. *Watanabe T., Nobusawa S., Kleihues P., Ohgaki H.* IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. Am J Pathol. 2009 Apr; 174(4): 1149–53. doi: 10.2353/ajpath.2009.080958.

13. *Kim Y.H., Nobusawa S., Mittelbronn M., Paulus W., Brokinkel B., Keyvani K., Sure U., Wrede K., Nakazato Y., Tanaka Y., Vital A., Mariani L., Stawski R., Watanabe T., De Girolami U., Kleihues P., Ohgaki H.* Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. Am J Pathol. 2010 Dec; 177(6): 2708–14. doi: 10.2353/ajpath.2010.100680.

14. *Labussière M., Idbaih A., Wang X.W., Marie Y., Boisselier B., Falet C., Paris S., Laffaire J., Carpentier C., Crinière E., Ducray F., El Hallani S., Mokhtari K., Hoang-Xuan K., Delattre J.Y., Sanson M.* All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. Neurology. 2010; 74(23): 1886–90. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e1cf3a.

15. *Kim Y.H., Nobusawa S., Mittelbronn M., Paulus W., Brokinkel B., Keyvani K., Sure U., Wrede K., Nakazato Y., Tanaka Y., Vital A., Mariani L., Stawski R., Watanabe T., De Girolami U., Kleihues P., Ohgaki H.* Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. Am J Pathol. 2010 Dec; 177(6): 2708–14. doi: 10.2353/ajpath.2010.100680.

16. *Hartmann C., Hentschel B., Tatagiba M., Schramm J., Schnell O., Seidel C., Stein R., Reifenberger G., Pietsch T., von Deimling A., Loeffler M., Weller M.* Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? Clin Cancer Res. 2011; 17(13): 4588–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3194.

17. *Meyer M., Reimand J., Lan X., Head R., Zhu X., Kushida M., Bayani J., Pressey J.C., Lionel A.C., Clarke I.D., Cusimano M., Squire J.A., Scherer S.W., Bernstein M., Woodin M.A., Bader G.D., Dirks P.B.* Single cell-derived clonal analysis of human glioblastoma links functional and genomic heterogeneity. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112(3): 851–6. doi: 10.1073/pnas.1320611111.

18. *Parker N.R., Hudson A.L., Khong P., Parkinson J.F., Dwight T., Ikin R.J., Zhu Y., Cheng Z.J., Vafaee F., Chen J., Wheeler H.R., Howell V.M.* Intratumoral heterogeneity identified at the epigenetic, genetic and transcriptional level in glioblastoma. Sci Rep. 2016 Mar 4; 6: 22477. doi: 10.1038/srep22477.

19. *Qazi M.A., Vora P., Venugopal C., Sidhu S.S., Moffat J., Swanton C., Singh S.K.* Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma. Ann Oncol. 2017 Jul 1; 28(7): 1448–56. doi: 10.1093/annonc/mdx169.

20. *Juillerat-Jeanneret L., Bernasconi C.C., Bricod C., Gros S., Trepey S., Benhattar J., Janzer R.C.* Heterogeneity of human glioblastoma: glutathione-S-transferase and methylguanine-methyltransferase. Cancer Invest. 2008 Jul; 26(6): 597–609. doi: 10.1080/07357900802072913.

21. *Hamilton M.G., Roldán G., Magliocco A., McIntyre J.B., Parney I., Easaw J.C.* Determination of the methylation status of MGMT in different regions within glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2011 Apr; 102(2): 255–60. doi: 10.1007/s11060-010-0307-5.

22. *Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Poltoratskiy A.N., Ivantsov A.O., Togo A.V., Polyakov I.S., Orlov S.V., Matsko D.E., Novik V.I., Imyanitov E.N.* Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. Cancer Cytopathol. 2013 Jul; 121(7): 370–6. doi: 10.1002/cncy.21281.

23. *Журид И.С.* К учению о спонгиобластомах. Сборник, посвященный 30-летию деятельности С.Н. Давиденкова. 1936; С. 193–194. [*Zhurid I.S.* Towards the doctrine of spongioblastomas. In the collection dedicated to the 30th anniversary of S.N. Davidenkov, 1936; P. 193–194. (in Russian)].

24. *Маньковский Б.Н., Савенко С.Н.* О корреляции клиники и структуры глиом. Советская психоневрология. 1937; 8: 43–49. [*Man'kovskii B.N., Savenko S.N.* On the correlation between the clinical and the structure of gliomas. Soviet Psychoneurology. 1937; 8: 43–49. (in Russian)].

25. *Ротенберг С.И.* К характеристике мультиформных спонгиобластом. Труды II Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. IV. 1937; 331–355. [*Rotenberg S.I.* Characterization of multiforme spongioblastomas. II Soviet Union Congress of Neuropathologists and Psychiatrists. Vol. IV. 1937; 331–355. (in Russian)].

26. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature. 2008 Oct 23; 455(7216): 1061–8. doi: 10.1038/nature07385.

27. *Johnson B.E., Mazor T., Hong C., Barnes M., Aihara K., McLean C.Y., Fouse S.D., Yamamoto S., Ueda H., Tatsuno K., Asthana S., Jalbert L.E., Nelson S.J., Bollen A.W., Gustafson W.C., Charron E., Weiss W.A., Smirnov I.V., Song J.S., Olshen A.B., Cha S., Zhao Y., Moore R.A., Mungall A.J., Jones S.J.M., Hirst M., Marra M.A., Saito N., Aburatani H., Mukasa A., Berger M.S., Chang S.M., Taylor B.S., Costello J.F.* Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. Science. 2014 Jan 10; 343(6167): 189–193. doi: 10.1126/science.1239947.

28. *Yip S., Miao J., Cahill D.P., Iafrate A.J., Aldape K., Nutt C.L., Louis D.N.* MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. Clin Cancer Res. 2009 Jul 15; 15(14): 4622–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3012.

29. *Little S.E., Popov S., Jury A., Bax D.A., Doey L., Al-Sarraj S., Jurgensmeier J.M., Jones C.* Receptor tyrosine kinase genes amplified in glioblastoma exhibit a mutual exclusivity in variable proportions reflective of individual tumor heterogeneity. Cancer Res. 2012 Apr 1; 72(7): 1614–20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4069.

30. *Sottoriva A., Spiteri I., Piccirillo S.G., Touloumis A., Collins V.P., Marioni J.C., Curtis C., Watts C., Tavaré S.* Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. Proc Natl Acad Sci USA. 2013 Mar 5; 110(10): 4009–14. doi: 10.1073/pnas.1219747110.

31. *Soeda A., Hara A., Kunisada T., Yoshimura S., Iwama T., Park D.M.* The evidence of glioblastoma heterogeneity. Sci Rep. 2015 Jan 27; 5: 7979. doi: 10.1038/srep07979.

32. *Reinartz R., Wang S., Kebir S., Silver D.J., Wieland A., Zheng T., Küpper M., Rauschenbach L., Fimmers R., Shepherd T.M., Trageser D., Till A., Schäfer N., Glas M., Hillmer A.M., Cichon S., Smith A.A., Pietsch T., Liu Y., Reynolds B.A., Yachnis A., Pincus D.W., Simon M., Brüstle O., Steindler D.A., Scheffler B.* Functional Subclone Profiling for Prediction of Treatment-Induced Intratumor Population Shifts and Discovery of Rational Drug Combinations in Human Glioblastoma. Clin Cancer Res. 2017 Jan 15; 23(2): 562–574. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2089.

33. *Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W., Kos I., Batinic-Haberle I., Jones S., Riggins G.J., Friedman H., Friedman A., Reardon D., Herndon J., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Vogelstein B., Bigner D.D.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009 Feb 19; 360(8): 765–73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.

34. *Parkinson J.F., Wheeler H.R., Clarkson A., McKenzie C.A., Biggs M.T., Little N.S., Cook R.J., Messina M., Robinson B.G., McDonald K.L.* Variation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation in serial samples in glioblastoma. J Neurooncol. 2008 Mar; 87(1): 71–8. doi: 10.1007/s11060-007-9486-0.

35. *Cao V.T., Jung T.Y., Jung S., Jin S.G., Moon K.S., Kim I.Y., Kang S.S., Park C.S., Lee K.H., Chae H.J.* The correlation and prognostic significance of MGMT promoter methylation and MGMT protein in glioblastomas. Neurosurgery. 2009 Nov; 65(5): 866–75; discussion 875. doi: 10.1227/01.NEU.0000357325.90347.A1.

36. *Akgül S., Patch A.M., D'Souza R.C.J., Mukhopadhyay P., Nones K., Kempe S., Kazakoff S.H., Jeffree R.L., Stringer B.W., Pearson J.V., Waddell N., Day B.W.* Intratumoural Heterogeneity Underlies Distinct Therapy Responses and Treatment Resistance in Glioblastoma. Cancers (Basel). 2019; 11(2): 190. doi: 10.3390/cancers11020190.

37. *Lemée J.M., Clavreul A., Menei P.* Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. Neuro Oncol. 2015 Oct; 17(10): 1322–32. doi: 10.1093/neuonc/nov119.

38. *Parker N.R., Khong P., Parkinson J.F., Howell V.M., Wheeler H.R.* Molecular heterogeneity in glioblastoma: potential clinical implications. Front Oncol. 2015 Mar 3; 5: 55. doi: 10.3389/fonc.2015.00055.

39. *Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A., Masterman-Smith M., Geschwind D.H., Bronner-Fraser M., Kornblum H.I.* Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Dec 9; 100(25): 15178–83. doi: 10.1073/pnas.2036535100.

40. *Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M., Bonn V.E., Hawkins C., Squire J., Dirks P.B.* Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. Cancer Res. 2003 Sep 15; 63(18): 5821–8.

41. *Ding Y., Hubert C.G., Herman J., Corrin P., Toledo C.M., Skutt-Kakaria K., Vazquez J., Basom R., Zhang B., Risler J.K., Pollard S.M., Nam D.H., Delrow J.J., Zhu J., Lee J., DeLuca J., Olson J.M., Paddison P.J.* Cancer-Specific requirement for BUB1B/BUBR1 in human brain tumor isolates and genetically transformed cells. Cancer Discov. 2013 Feb; 3(2): 198–211. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0353.

42. *Herman J.A., Toledo C.M., Olson J.M., DeLuca J.G., Paddison P.J.* Molecular pathways: regulation and targeting of kinetochore-microtubule attachment in cancer. Clin Cancer Res. 2015 Jan 15; 21(2): 233–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0645.

43. *Lee E., Pain M., Wang H., Herman J.A., Toledo C.M., DeLuca J.G., Yong R.L., Paddison P., Zhu J.* Sensitivity to BUB1B Inhibition Defines an Alternative Classification of Glioblastoma. Cancer Res. 2017; 77(20): 5518–5529. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0736.

44. *Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G., Rajky O., Ricken G., Wöhrer A., Dieckmann K., Filipits M., Brandstetter A., Weller M., Kurscheid S., Hegi M.E., Zielinski C.C., Marosi C., Hainfellner J.A., Preusser M., Wick W.* Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. Neuro Oncol. 2015 Aug; 17(8): 1064–75. doi: 10.1093/neuonc/nou307.

45. *Yang I., Tihan T., Han S.J., Wrensch M.R., Wiencke J., Sughrue M.E., Parsa A.T.* CD8+ T-cell infiltrate in newly diagnosed glioblastoma is associated with long-term survival. J Clin Neurosci. 2010 Nov; 17(11): 1381–5. doi: 10.1016/j.jocn.2010.03.031.

46. *Hussain S.F., Yang D., Suki D., Aldape K., Grimm E., Heimberger A.B.* The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses. Neuro Oncol. 2006 Jul; 8(3): 261–79. doi: 10.1215/15228517-2006-008.

47. *Donson A.M., Birks D.K., Schittone S.A., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Sun D.Y., Hemenway M.F., Handler M.H., Waziri A.E., Wang M., Foreman N.K.* Increased immune gene expression and immune cell infiltration in high-grade astrocytoma distinguish long-term from short-term survivors. J Immunol. 2012 Aug 15; 189(4): 1920–7. doi: 10.4049/jimmunol.1103373.

48. *Li B., Severson E., Pignon J.C., Zhao H., Li T., Novak J., Jiang P., Shen H., Aster J.C., Rodig S., Signoretti S., Liu J.S., Liu X.S.* Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy. Genome Biol. 2016 Aug 22; 17(1): 174. doi: 10.1186/s13059-016-1028-7.

49. *Huang B., Zhang H., Gu L., Ye B., Jian Z., Stary C., Xiong X.* Advances in Immunotherapy for Glioblastoma Multiforme. J Immunol Res. 2017; 2017: 3597613. doi: 10.1155/2017/3597613.

50. *Daniel P.M., Filiz G., Tymms M.J., Ramsay R.G., Kaye A.H., Stylli S.S., Mantamadiotis T.* Intratumor MAPK and PI3K signaling pathway heterogeneity in glioblastoma tissue correlates with CREB signaling and distinct target gene signatures. Exp Mol Pathol. 2018 Aug; 105(1): 23–31. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.05.009.

51. *Neftel C., Laffy J., Filbin M.G., Hara T., Shore M.E., Rahme G.J., Richman A.R., Silverbush D., Shaw M.L., Hebert C.M., Dewitt J., Gritsch S., Perez E.M., Gonzalez Castro L.N., Lan X., Druck N., Rodman C., Dionne D., Kaplan A., Bertalan M.S., Small J., Pelton K., Becker S., Bonal D., Nguyen Q.D., Servis R.L., Fung J.M., Mylvaganam R., Mayr L., Gojo J., Haberler C., Geyeregger R., Czech T., Slavc I., Nahed B.V., Curry W.T., Carter B.S., Wakimoto H., Brastianos P.K., Batchelor T.T., Stemmer-Rachamimov A., Martinez-Lage M., Frosch M.P., Stamenkovic I., Riggi N., Rheinbay E., Monje M., Rozenblatt-Rosen O., Cahill D.P., Patel A.P., Hunter T., Verma I.M., Ligon K.L., Louis D.N., Regev A., Bernstein B.E., Tirosh I., Suvà M.L.* An Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. Cell. 2019 Aug 8; 178(4): 835–849.e21. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.024.

52. *Wenger A., Ferreyra Vega S., Kling T., Bontell T.O., Jakola A.S., Carén H.* Intratumor DNA methylation heterogeneity in glioblastoma: implications for DNA methylation-based classification. Neuro Oncol. 2019 May 6; 21(5): 616–627. doi: 10.1093/neuonc/noz011.

53. *Pang L., Hu J., Li F., Yuan H., Yan M., Liao G., Xu L., Pang B., Ping Y., Xiao Y., Li X.* Discovering Rare Genes Contributing to Cancer Stemness and Invasive Potential by GBM Single-Cell Transcriptional Analysis. Cancers (Basel). 2019 Dec 16; 11(12): 2025. doi: 10.3390/cancers11122025.

54. *Lee E., Yong R.L., Paddison P., Zhu J.* Comparison of glioblastoma (GBM) molecular classification methods. Semin Cancer Biol. 2018 Dec; 53: 201–211. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.07.006.

Поступила/Received 21.09.2020
Принята в печать/Accepted 23.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мацко Дмитрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Мацко Марина Витальевна, доктор медицинский наук, старший научный сотрудник, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: marinamatsko@mail.ru. SPIN-код: 2014-2268. AuthorID (РИНЦ): 918790. Researcher ID (WOS): W-9626-2018. ORCID: 0000-0003-1564-0943.
Бакшеева Анастасия Олеговна, врач-нейрохирург, СПБ ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9970-5841.
Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.
Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8343-4917.
Моисеенко Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8184-2980. AuthorID (РИНЦ): 602994. ORCID: 0000-0003-4807-7915.
Шелехова Ксения Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии факультета дополнительного профессионального образования, ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): O-5495-2015. ORCID: 0000-0002-2113-0053.
Волков Никита Михайлович, кандидат медицинских наук, начальник отделений химиотерапевтического и радиохирургического профиля, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1605-0256. AuthorID (РИНЦ): 883973.
Иевлева Аглая Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.
Тюрин Владислав Ильич, лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-0157-5952.
Скляр Софья Сергеевна, младший научный сотрудник, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-3284-9688.
Зрелов Андрей Андреевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-нейрохирург «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-0307-7842.
Морозова Анастасия Сергеевна, студентка медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1998-042X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мацко Дмитрий Евгеньевич: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.
Мацко Марина Витальевна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи.
Бакшеева Анастасия Олеговна: написание текста статьи.
Имянитов Евгений Наумович: сбор и обработка материала.
Улитин Алексей Юрьевич: написание текста статьи.
Моисеенко Владимир Михайлович: редактирование.
Шелехова Ксения Владимировна: сбор и обработка материала.
Волков Никита Михайлович: редактирование.
Иевлева Аглая Геннадиевна: сбор и обработка материала.
Тюрин Владислав Ильич: сбор и обработка материала.
Скляр Софья Сергеевна: редактирование.
Зрелов Андрей Андреевич: редактирование.
Морозова Анастасия Сергеевна: написание текста статьи.

Финансирование
Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-315-00437.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry E. Matsko, MD, DSc, Professor, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia).
Marina V. Matsko, MD, DSc, Senior Researcher, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). E-mail: marinamatsko@mail.ru. SPIN-код: 2014-2268. AuthorID (РИНЦ): 918790 Researcher ID (WOS): W-9626-2018. ORCID: 0000-0003-1564-0943.

Anastasiia O. Baksheeva, MD, Neurosurgeon, Committee on Public Health of the Government of St. Petersburg Rauhfus Children's Clinical Center (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9970-5841.
Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Department of Biology of Tumor Growth, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.
Alexey Yu. Ulitin, MD, DSc, Professor, St. Petersburg Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC, Professor of the Department of Neurosurgery named after Professor A.L Polenov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.
Vladimir M. Moiseenko, MD, DSc, Professor, Director of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4807-7915.
Ksenia V. Shelekhova, MD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Faculty of Additional Professional Education of the NOU VPO «Sankt-Petersburg Medico-Social Institute» (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): O-5495-2015. ORCID: 0000-0002-2113-0053
Nikita M. Volkov, MD, PhD, Head of Chemotherapy and Radiosurgery Department, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia).
Aglaya G. Ievleva, PhD, Senior Researcher, Department of Biology of Tumor Growth, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.
Vladislav I. Tiurin, Laboratory Assistant – Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-0157-5952.
Sofia S. Sklyar, MD, Research Fellow, Neurosurgeon of St. Petersburg Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3284-9688.
Andrey A. Zrelov, MD, PhD, Researcher, Neurosurgeon of St. Petersburg Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-0307-7842.
Anastasia S. Morozova, student of the Medical Faculty of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1998-042X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitry E. Matsko: study concept and design, data collection and analysis.
Marina V. Matsko: study concept and design, data collection and analysis, writing text of the article.
Anastasiia O. Baksheeva: data collection and analysis, writing text of the article.
Evgeny N. Imyanitov: data collection and analysis.
Alexey Yu. Ulitin: writing of the article.
Vladimir M. Moiseenko: editing.
Ksenia V. Shelekhova: data collection and analysis.
Nikita M. Volkov: editing.
Aglaya G. Ievleva: data collection and analysis.
Vladislav I. Tiurin: data collection and analysis.
Sofia S. Sklyar: editing.
Andrey A. Zrelov: editing.
Anastasia S. Morozova: writing of the article.

Funding
This work was supported by the RFBR grant 18-315-00437.
Conflict of interest
The authors declare no conflicts of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-69-77
УДК 618.11-006.6-033.2-08:577.112:615.28

Для цитирования: *Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Якубова Д.Ю., Черярина Н.Д., Меньшенина А.П., Вереникина Е.В., Адамян М.Л.* Уровень белка He-4 и VEGF-A в первичной опухоли и метастазах рака яичников при инициальной химиотерапии препаратами платины. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 69–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-69-77

For citation: *Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Yakubova D.Yu., Cheryarina N.D., Menshenina A.P., Verenikina E.V., Adamyan M.L.* Influence of initial platinum-based chemotherapy on levels of He-4 protein and VEGF-A in primary tumors and metastases from ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 69–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-69-77

УРОВЕНЬ БЕЛКА HE-4 И VEGF-A В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И МЕТАСТАЗАХ РАКА ЯИЧНИКОВ ПРИ ИНИЦИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ

Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, Д.Ю. Якубова, Н.Д. Черярина, А.П. Меньшенина, Е.В. Вереникина, М.Л. Адамян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63. E-mail: darayakubova@yandex.ru

Аннотация

Введение. Белку He-4 в последнее время уделяется большое внимание из-за его диагностической и прогностической ценности при эпителиальном раке яичников, что обусловлено его патогномонической ролью при этом заболевании. Еще одним значимым патогенетическим фактором является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который играет ключевую роль в неоангиогенезе. **Цель исследования** – изучение содержания He-4 и VEGF-A в опухолевой и неизмененной ткани яичника, сальнике и брюшине до и после неодъювантной химиотерапии с включением препаратов платины. **Материал и методы.** В исследование включены 93 больных раком яичников T2–3NxM0–1 стадии, получивших хирургическое и химиотерапевтическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростова-на-Дону, из них у 42 больных лечение начато с неоадъювантной химиотерапии, за которой последовали операция и послеоперационная цитостатическая терапия; 51 пациентке лечение начинали с хирургического вмешательства, затем проводили химиотерапию. В тканях больных раком яичников определяли уровень He-4 и VEGF-A. В качестве контроля с целью определения референтных значений He-4 и VEGF-A в тканях явились образцы тканей 17 больных, прооперированных по поводу доброкачественной патологии. **Результаты.** Проведено сравнение между группами больных, получавших и не получавших неоадъювантную терапию, а также в группах больных в зависимости от эффективности цитостатического лечения. Оценку эффекта проводили через каждые 3 курса химиотерапии, используя шкалу RECIST 1.1. Показано, что уровень He-4 в первичных и метастатических тканях, пораженных и не пораженных опухолью, у больных раком яичников исходно повышен. При этом эффективность химиотерапевтического лечения напрямую связана с уровнем данного показателя, не изменяясь либо повышаясь при нечувствительных к лекарственному лечению опухолях. Уровень же VEGF-A значимо отличался в тканях, пораженных и не пораженных опухолью, что свидетельствует о значимом его патогномоничном эффекте не «до», а на этапах морфологической малигнизации. Динамика снижения VEGF-A в данном исследовании не зависела от эффекта химиотерапии. **Заключение.** Маркер He-4 – патогномоничный фактор развития рака яичников, предшествующий морфологическим признакам злокачественности и отражающий эффективность химиотерапии, тогда как VEGF-A является, скорее всего, следствием развития злокачественного процесса.

Ключевые слова: рак яичников, онкобелок He-4, VEGF-A, химиотерапия, платиночувствительность.

Якубова Дарья Юрьевна, darayakubova@yandex.r

INFLUENCE OF INITIAL PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY ON LEVELS OF HE-4 PROTEIN AND VEGF-A IN PRIMARY TUMORS AND METASTASES FROM OVARIAN CANCER

E.M. Frantsiyants, T.I. Moiseenko, D.Yu. Yakubova, N.D. Cheryarina, A.P. Menshenina, E.V. Verenikina, M.L. Adamyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14-th liniya, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: darayakubova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Recently, the He-4 protein has received great attention due to its diagnostic and prognostic abilities in epithelial ovarian cancer. In addition to its diagnostic value, this protein is involved in the pathogenesis of ovarian cancer. Another significant pathogenetic factor is the vascular endothelial growth factor (VEGF) which plays a key role in neoangiogenesis. **The purpose of the study** focused on the analysis of He-4 and VEGF-A levels in tissues of ovarian cancer, in healthy contralateral ovaries and in common metastatic tumors in the omentum and peritoneum to determine the place and role of these tumor markers at the stages of carcinogenesis. **Material and Methods.** The study was performed using the abovementioned tissues of 93 patients with T2-3NxM0-1 ovarian cancer. 51 patients underwent surgery followed by chemotherapy. 42 patients received initial neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant cytostatic therapy. Tissue samples from 17 patients with benign diseases were used as the control for determining the reference values for He-4 and VEGF-A. A comparison was made between groups of patients with and without neoadjuvant therapy, as well as in groups of patients depending on the effectiveness of cytostatic treatment. **Results.** The levels of He-4 in primary and metastatic tissues affected and not affected by cancer were initially elevated in patients with ovarian cancer. The chemotherapy effectiveness directly correlated with the level of He-4 reduction, which did not change or increased in tumors resistant to medical treatment. The level of VEGF-A significantly differed in cancer and non-cancer tissues, which indicated its significant pathogenetic effect not “before”, but at the stages of morphological malignization. The dynamics of VEGF-A decrease in this study did not depend on the chemotherapy effect. **Conclusion.** The He-4 marker is a pathognomonic factor in the development of ovarian cancer, preceding morphological signs of malignancy and reflecting the effectiveness of chemotherapy, while VEGF-A is most likely a consequence of the cancer development.

Key words: ovarian cancer, polychemotherapy, He-4 protein, VEGF-A, cytostatic therapy, platinum resistance of ovarian cancer.

Введение

Рак яичников (РЯ) характеризуется хроническим рецидивирующим течением и относится к злокачественным новообразованиям с высоким уровнем смертности (45 %), который характеризуется имплантационным ростом клеток и диссеминированным метастазированием в брюшину и сальник [1]. Поскольку заболевание протекает бессимптомно на ранних стадиях, большинство случаев обычно выявляются на поздней стадии, что негативно влияет на выживаемость [2]. Несмотря на значительный прогресс в химиотерапии и хирургическом лечении РЯ, у большинства пациенток развивается рецидив или метастазирование, 5-летняя выживаемость больных, у которых диагностированы перитонеальные метастазы, составляет не более 30 % [3]. Известно, что прогрессирование опухоли координируется сложными взаимодействиями между опухолевыми клетками и их микроокружением [4]. Важно детализировать молекулярный механизм патогенеза РЯ для ранней диагностики и лечения с целью улучшения прогноза заболевания. Ангиогенез представляет собой неотъемлемое патогномоничное явление при раке и взаимосвязан с распространением опухоли и ее метастазированием. В последние годы ангиогенезу уделялось значительное внимание с целью выявления мишеней для разработки эффективных противоопухолевых методов лечения. Такие молекулы включают, в том числе, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF [5].

Для РЯ характерно имплантационное метастазирование с преимущественным поражением ткани большого сальника, париетальной и висцеральной брюшины брюшной полости и малого таза, капсулы печени, брюшины поддиафрагмального пространства. Существует мнение, что его распространение происходит через перитонеальное кровообращение, связанное с образованием асцита и плеврита, а не классического метастазирования по гематогенному пути [6]. Согласно гипотезе о «семенах и почве», предложенной английским хирургом С. Пейджетом в 1889 г., паттерн метастазирования не является случайным исходом.

Вместо этого мигрирующие опухолевые клетки – «семена» – имеют специфическое сродство к определенным органам и тканям – «почве» [7]. Пейджет утверждал, что «растения несут «семена» во всех направлениях, но семена могут жить и расти только в том случае, если они падают на благоприятную почву». Таким образом, он пришел к выводу, что метастазы образуются только тогда, когда опухолевые клетки и органы биологически совместимы. После частого пересмотра этой гипотезы в последние годы было сделано несколько новых открытий о внутренних свойствах опухолевых клеток и стромальных клеток их микроокружения, а также передаче перекрестных сигналов между первичной опухолью и раковыми отсевами, которые формируют специфический для органа паттерн метастазирования [8]. Однако происходит ли метастазирование РЯ исключительно посредством внутрибрюшинного контактного отсева или оно следует гипотезе «семя-почва», которая играет важную роль при локализации заболевания в брюшной полости?

Человеческий белок 4 эпididимиса (He-4, Human Epididimis protein 4) также известный как белок 2 четырехдисульфидного домена ядра WAP, является продуктом генаWFDC2 [9]. Известно, что He-4 является опухолевым маркером РЯ с чувствительностью 80 % при пороге 150 пмоль/л [10]. Предыдущие исследования заложили основу клинического применения He-4 в качестве биомаркера и предиктора. Опубликованные данные показали, что концентрации He-4 в сыворотке крови значительно повышены у больных РЯ, по сравнению с пациентами с доброкачественными заболеваниями или здоровыми донорами [11], а сочетание He-4, CA125 и возраста может оптимизировать диагностику РЯ [12]. В то же время большинство исследований роли He-4 в регуляции биологического поведения РЯ оспариваются. Некоторые исследования показали, что He-4 может способствовать пролиферации, инвазии и метастазированию раковых клеток яичников [10]. Противоположный результат, представленный X. Kong et al., свидетельствует о том, что He-4 может подавлять пролиферацию клеток путем регуляции путей MAPK / PI3K / AKT и затем выполнять защитную функцию при прогрессировании РЯ [13]. A. Wang et al. продемонстрировали, что уровни экспрессии He-4 в ткани опухоли, сыворотке и моче больных РЯ значительно повышены [14]. Таким образом, He-4 функционирует как один из важных опухолевых маркеров при РЯ; тем не менее мало известно о функции и механизме He-4 в биологическом поведении опухоли.

Целью исследования явилось изучение содержания He-4 и VEGF-A в опухолевой и неизмененной ткани яичника, сальнике и брюшине до и после неодъювантной химиотерапии с включением препаратов платины.

Материал и методы

Клинический материал представлен 93 больными РЯ T2–3NxM0–1 стадий, получивших хирургическое и химиотерапевтическое лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростова-на-Дону, из них у 42 больных лечение начато с неоадъювантной химиотерапии, за которой последовали операция и послеоперационная цитостатическая терапия. У 51 больной лечение начинали с хирургического вмешательства, затем проводили химиотерапию. Средний возраст больных – 60 ± 1,9 года. Все больные получили комбинированное лечение по стандартной программе, включающей операцию и химиотерапию по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в течение 3 ч в 1-й день, карбоплатин AUC 5–6 в течение 1 ч в 1-й день 21-дневого курса.

Последовательность этапов лечения зависела от клинического варианта заболевания (безасцитный, асцитный, полисерозитный) и исходной операбельности больных в оптимальном объеме. В этой связи больные были разделены на 2 группы: у 51 больной лечение начиналось с операции и завершалось курсами послеоперационной полихимиотерапии (ПХТ). Первым этапом лечения у 42 больных РЯ была трехкурсовая неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ), с последующей операцией и 6 курсами ПХТ.

Диагноз у всех больных был верифицирован на догоспитальном этапе при цитологическом исследовании, материалом для которого послужили пунктаты дугласова пространства или асцитическая (плевральная) жидкость после пара- или плевроцентеза. Комплексное догоспитальное обследование проводилось согласно рекомендуемым стандартам и включало методы визуализации и определения уровня онкомаркеров Ca-125 и He-4 в крови.

Хирургическое вмешательство всем больным выполнено в объеме: пангистерэктомия, оментэктомия, максимально возможное удаление видимых метастазов. Удаленные органы и ткани подвергались морфологическому исследованию. Во всех случаях диагностирована серозная цистаденокарцинома умеренной и низкой степени дифференцировки. В образцах первичной опухоли яичника, метастатических опухолей сальника и брюшины и неизмененных тканей яичника, сальника и брюшины исследовался уровень He-4 и VEGF-A методом ИФА. Особое внимание уделялось забору материала из не пораженного опухолью контралатерального яичника у больных РЯ. Для ИФА-анализа уровней белков He-4 VEGF-A производился интраоперационный забор образцов пораженных и не пораженных раковой опухолью тканей яичников, фрагментов большого сальника и париетальной брюшины.

Контроль эффективности лечения проводился по системе RECIST 1.1. После 3 курсов НАПХТ все больные с признаками полной или частичной

регрессии были отнесены в группу с VEGF-A достигнутым положительным эффектом, а больные со стабилизацией процесса или прогрессированием заболевания – в группу «без эффекта». У всех больных проводилась оценка безрецидивного периода выживаемости.

Определяли исходный уровень белков He-4 и VEGF-A в аналогичных тканях у 51 больной РЯ, не леченных до операции цитостатиками, а также показателей He-4 и VEGF-A под влиянием стандартной схемы НАПХТ карбоплатином и паклитакселом в изучаемых тканях у 42 больных РЯ.

Референтные значения уровней онкомаркера He-4 и маркера ангионеза VEGF-A установлены по изучению их показателей в условно интактных тканях яичников, брюшины и большого сальника, полученных при хирургическом лечении больных контрольной группы, которая представлена 17 пациентками с миомой матки менопаузального возраста.

Ткани гомогенизировали, получали 10 % цитозольную фракцию, приготовленную на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. После центрифугирования образцы хранили при –80 °С для анализов с помощью ИФА. Замороженные образцы медленно оттаивали при 4 °С. За полчаса до экспериментов образцы оставались при комнатной температуре. Уровни He-4 и VEGF-A определяли с помощью стандартных тест-систем ИФА (Хема, Россия; Bendermedsystem, Австрия).

Все процедуры были одобрены Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростова-на-Дону. Все больные подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Уровни He-4 и VEGF-A в ткани яичника, полученные при оперативном лечении пациенток с миомой матки, составили 60,8 ± 2,3 пм/г тк и 289,2 ± 17,8 пг/г соответственно. Уровни He-4 в ткани опухоли яичника и контралатерального непораженного яичника был выше в 16 раз и 4,6 раза соответственно, чем в ткани интактного яичника группы контроля. Аналогично, уровень VEGF-A в опухолевой ткани был выше в 17,5 раз, чем в группе контроля, однако в не пораженном опухолью контрлатеральном яичнике уровень VEGF-A не имел значимых отличий от VEGF-A в интактном яичнике группы контроля (табл. 1).

Уровни He-4 и VEGF-A в ткани опухоли яичников после НАХТ были ниже соответственно в 5,5 и 52,7 раза в сравнении с аналогичными параметрами у больных до лечения. Тогда как после неэффективной НАХТ уровень He-4, напротив, был в 1,9 раза выше (по сравнению с показателем в опухоли до лечения), а уровень VEGF-A так же, как и при эффективной ХТ, был ниже, но лишь в 3,9 раза.

Таблица 1/Table 1

Различие уровней He-4 и VEGF-A в тканях яичников, пораженных и не пораженных злокачественным процессом, в зависимости от эффективности платиносодержащей химиотерапии

Differences between levels of He-4 and VEGF-A in tissues of the ovaries affected and not affected by the tumor depending on the effectiveness of platinum-based chemotherapy

Эффективность ХТ/ CT effect	Рак яичников/ Ovarian cancer				Непораженный яичник / Ovary not affected by the tumor			
	He-4 (пм/г тк)/ He-4 (pm/g of tissue)		VEGF-A (пг/г тк)/ VEGF-A (pg/g of tissue)		He-4 (пм/г тк)/ He-4 (pm/g of tissue)		VEGF-A (пг/г тк)/ VEGF-A (pg/g of tissue)	
	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT
Эффективная (85,7 %, n=36)/ Effective (85,7 %, n=36)	972,0 ± 102,1	178,3 ± 8,3[1]	5052,5 ± 496,8	95,8 ± 8,4[1]	282,4 ± 173,5	72,1 ± 8,9[1]	290,6 ± 27,4	78,9 ± 7,5[1]
Неэффективная (14,3 %, n=6)/ Ineffective (14,3 %, n=6)		1821,9 ± 154,3[1,2]		1283,3 ± 134,6[1,2]		294,3 ± 31,9[2]		150,3 ± 14,6[1,2]

Примечание: [1] – различия статистически значимы по отношению к показателю без ХТ; [2] – различия статистически значимы по отношению к показателю с эффектом ХТ.

Note: [1] – statistically significant in comparison to the value without CT; [2] – statistically significant compared to the value with CT effect.

Интересные результаты получены при изучении показателей в ткани яичника, не пораженного злокачественным процессом. В случае эффективности НАХТ уровни He-4 и VEGF-A, как и в случае опухолевой ткани, были в 3,9 раза и 3,7 раза ниже в сравнении с аналогичными параметрами у больных до лечения. В случае неэффективности НАХТ в ткани непораженного контрлатерального яичника уровни He-4 были равны уровню He-4 в ткани здорового яичника у пациенток контрольной группы, а VEGF-A даже ниже в 1,9 раза (табл. 1).

Уровни He-4 и VEGF-A в ткани сальника у больных контрольной группы составляли 13,7 ± ± 1,4 пм/г и 202,7 ± 18,3 пг/г соответственно. При сравнении показателей в группах обнаружено, что содержание He-4 в ткани метастатически измененного сальника и сальника, визуально не пораженного злокачественным процессом, было выше в 25,5 и 14,3 раза соответственно. Уровень VEGF-A в ткани метастатически измененного сальника также был выше в 6 раз, а в ткани непораженного сальника не имел значимых отличий от аналогичных показателей в ткани интактного сальника в группе контроля.

В случае эффективной НАХТ уровни He-4 и VEGF-A в ткани метастатически пораженного сальника (табл. 2) оказались ниже в 2,1 и 4,5 раза по сравнению с аналогичными показателями у больных до лечения. При отсутствии эффекта от НАХТ уровень He-4 был выше в 3,5 раза, а VEGF-A – в 1,4 раза ниже, чем у больных до лечения. В ткани сальника, не пораженного метастазами, после эффективной НАХТ уровни He-4 и VEGF-A-были в 7,6 и 4,4 раза ниже относительно показателей до лечения, в случае отсутствия эффекта уровни He-4 и VEGF-A соответствовали уровням до лечения.

Уровни He-4 и VEGF-A в ткани интактной брюшины у больных в группе контроля составили соответственно 31,2 ± 2,3 пм/г и 208,2 ± 13,9 пг/г. Обнаружено, что уровни He-4 в ткани метастатически измененной брюшины и брюшины, не пораженной макроскопически злокачественным процессом, были выше соответственно в 11,1 и 6,3 раза, по сравнению с уровнем He-4 в брюшине больных группы контроля. Уровень VEGF-A в ткани метастатически измененной брюшины также был в 6,2 раза выше, а в непоражённой ткани брюшины не отличался от показателей в группе контроля.

В случае эффективной НАХТ уровни He-4 и VEGF-A в ткани метастатически пораженной брюшины были в 3,4 и 13,9 раза соответственно ниже, чем у больных до лечения. При неэффективности НАХТ уровень He-4 оказался выше (в 3,3 раза), чем у больных до лечения, а уровень VEGF-A в 3,1 раза ниже (табл. 3). В ткани брюшины больных РЯ, не пораженной метастазами, после эффективного инициального лечения уровни He-4 и VEGF-A снижались в 17,5 раза и 4 раза соответственно. В случае отсутствия эффекта от инициальной терапии уровни He-4 и VEGF-A не имели достоверных отличий от значений без химиотерапии.

Таким образом, определены особенности изменения уровней онкофетального белка He-4 и маркера неоангиогенеза VEGF-A в тканях больных РЯ после инициального лечения с включением препаратов платины в зависимости от его эффективности.

Обсуждение

Белку эпидидимиса человека 4 (He-4) в последнее время уделяется большое внимание из-за его диагностических и прогностических способностей при эпителиальном РЯ. Со времени его включения в Алгоритм риска развития злокачественных новообразований яичников (ROMA) исследования были сосредоточены на его возможной роли при РЯ [15]. Также было показано его участие в патогенезе РЯ, включая влияние на пролиферацию, химиорезистентность, устойчивость к антиэстрогенам, адгезию, инвазию и миграцию клеток [10, 16].

В соответствии с этими результатами проведенное нами исследование показало, что уровни экспрессии He-4 в ткани опухоли яичников, сальника и брюшины при РЯ исходно значительно высокие. Эти изменения затрагивают как опухолевоизмененную ткань, так и ткани без признаков опухолевого роста макроскопически. Опухолевые ткани характеризовались более высокими уровнями исследуемых параметров:

Полученные результаты согласуются с данными литературы, где сообщалось, что экспрессия He-4 повышает пролиферацию и инвазию клеток, метастазирование и способность к росту опухолей, увеличивая злокачественный потенциал опухоли при РЯ [10]. Вместе с тем выявленное повышение уровня He-4 в неизмененных тканях (яичника, сальника и брюшины) у больных РЯ само по себе крайне интересно и свидетельствует о метаболических особенностях этих тканей, которые с высокой вероятностью могут способствовать последующей диссеминации опухоли в пределах брюшной полости. Согласно полученным нами данным, He-4 функционирует как один из важных опухолевых маркеров при РЯ, подготавливающих «почву» для активного заселения опухолевыми «семенами».

Биология перитонеальных метастазов при РЯ имеет определенные особенности из-за необычайной воспалительной и иммуносупрессивной среды в брюшной полости, сопровождающейся накоплением злокачественного асцита [17]. Согласно данным F. Miranda et al., в таких специфических обстоятельствах большой сальник, богатый жировой тканью, играет основную роль в модуляции патологического гомеостаза и способствует созданию метастатической среды для опухоли, тем самым способствуя прогрессированию [18].

Представленное исследование демонстрирует четкие различия в уровне He-4 при сравнении опухолевоизмененных тканей сальника и брю-

шины без признаков опухолевого поражения, в отношении сальника получены значимые различия ($p<0,05$). Однако аналогичные параметры в опухолевоизмененном и неизмененном яичнике могут свидетельствовать о более тесных взаиморегулирующих моментах патогенеза карцином яичника и возможной значительной роли He-4 на уровне самого органа. Появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что между опухолевыми клетками яичника и метастатическими клетками существует хорошо организованная связь [8]. Примечательно, что динамическое и реципрокное взаимодействие между этими клетками опосредуется секрецией продуктов метаболизма, включая липиды, и широким разнообразием сигнальных молекул, стимулирующих рост опухоли, таких как цитокины, хемокины и факторы роста, что приводит к перитонеальному метастазированию РЯ как контактными, так и гематогенными путями [19].

В настоящем исследовании показано, что содержание VEGF-A в тканях, пораженных злокачественным процессом, значимо превышало уровень маркера в интактных тканях яичника, сальника и брюшины (в 6–17,5 раза). В отличие от He-4 уровень VEGF-A в тканях, не пораженных злокачественным процессом макроскопически, не имел значимых различий с показателями в тканях больных группы контроля. Очевидно, увеличение этого маркера ан-

Таблица 2/Table 2

Различие уровней He-4 и VEGF-A в ткани метастатически измененного сальника и сальника, не пораженного злокачественным процессом, в зависимости от эффективности платиносодержащей химиотерапии

Differences between levels of He-4 and VEGF-A in metastatic and in non-metastatic omental tissues depending on the effectiveness of platinum-based chemotherapy

Эффективность ХТ/ CT effect	Сальник с метастазами/ Omentum with metastases				Непораженный сальник/ Omentum without metastases			
	He-4 (пм/г тк)/ He-4 (pm/g of tissue)		VEGF-A (пг/г тк)/ VEGF-A (pg/g of tissue)		He-4 (пм/г тк)/ He-4 (pm/g of tissue)		VEGF-A (пг/г тк)/ VEGF-A (pg/g of tissue)	
	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT
Эффективная/ Effective	349,1 ± 24,5	164,3 ± 11,2[1]	1286,2± 134,1	287,9 ± 26,8[1]	196,3 ± 21,4	25,8 ± 2,8[1]	521,3 ± 55,7	119,2 ± 13,2[1]
Неэффективная/ Ineffective		1208,3 ± 98,7[1,2]		860,1 ± 92,1[1,2]		197,6 ± 21,3[2]		509,2 ± 48,3[2]

Примечание: [1] – различия статистически значимы по отношению к показателю без ХТ; [2] – различия статистически значимы по отношению к показателю с эффектом ХТ

Note: [1] – statistically significant in comparison to the value without CT; [2] – statistically significant compared to the value with CT effect

Таблица 3/Table 3

Различие уровней He-4 и VEGF-A в ткани метастатически измененной брюшины и брюшины, не пораженной злокачественным процессом, в зависимости от эффективности платиносодержащей химиотерапии

Differences between levels of He-4 and VEGF-A in metastatic and in non-metastatic peritoneal tissues depending on the effectiveness of platinum-based chemotherapy

Эффективность ХТ/ CT effect	Брюшина с метастазами/ Peritoneum with metastases				Непораженная брюшина/ Peritoneum without metastases			
	He-4 (пм/г тк)/ He-4 (pm/g of tissue)		VEGF-A (пг/г тк)/ VEGF-A (pg/g of tissue)		He-4 (пм/г тк)/ He-4 (pm/g of tissue)		VEGF-A (пг/г тк)/ VEGF-A (pg/g of tissue)	
	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT	Без ХТ/ Without CT	После ХТ/ After CT
Эффективная/ Effective	467,8 ± 51,3	139,2 ± 10,5[1]	4477,7 ± 396,7	321,6 ± 33,8[1]	132,9 ± 14,1	7,6 ± 0,8[1]	195,3 ± 21,4	54,4 ± 6,1[1]

Примечание: [1] – различия статистически значимы по отношению к показателю без ХТ; [2] – различия статистически значимы по отношению к показателю с эффектом ХТ.

Note: [1] – statistically significant in comparison to the value without CT; [2] – statistically significant compared to the value with CT effect.

гиогенеза определяется только при морфологически доказанной малигнизации клеток.

Рост метастатических узелков в брюшине и сальнике зависит от ангиогенеза. После активизации метастатического процесса диссеминированные опухолевые клетки в асцитной жидкости сначала взаимодействуют с самым внутренним слоем брюшины – мезотелием. После адгезии, проникновения в мезотелий и последующей инвазии в субмезотелиальную соединительную ткань опухолевые клетки способны индуцировать ремоделирование внеклеточного коллагенового матрикса (ECM) и способствовать ангиогенезу как предварительному условию пролиферации и роста опухолевых клеток в виде узелков. В этом контексте выявлено вовлечение путей, основанных на передаче сигналов (VEGF), и других факторов [20–22]. Тем не менее мало известно о влиянии изменений уровня He-4 и VEGF на биологическое поведение РЯ при химиотерапии.

Устойчивость к химиотерапии является сложной проблемой при лечении РЯ. Большинство больных первоначально реагируют на химиотерапию производными платины и таксанами первой линии, но рецидив заболевания встречается достаточно часто [23]. Однако пациентки с рецидивом, чувствительным к препаратам платины, имеют более продолжительную ремиссию, что влияет на общую выживаемость [15].

Мы проанализировали уровни маркеров He-4 и VEGF-A в тканях без инициальной химиотерапии и после НАХТ с включением препаратов платины в зависимости от ее эффекта. Эффект от лечения соответствовал более низкому уровню He-4 в тканях опухоли. В тканях, не пораженных злокачественным процессом, He-4 также был ниже после эффективной НАХТ, в то же время при отсутствии эффекта от НАХТ уровень He-4 не изменялся (яичник и сальник) либо увеличивался (брюшина). Несколько иная реакция отмечена в отношении VEGF-A: в тканях, пораженных злокачественным процессом, уровень показателя становился более низким, но вне зависимости от эффективности НАХТ, а в непораженных тканях уровень VEGF-A становился более низким, чем у больных до лечения в случае эффективного воздействия, либо не изменялся.

Ранее на доклинических моделях было показано, что сальник является основным местом роста и метастазирования внутрибрюшинных опухолей [24]. Доказано, что в дополнение к опухолевым клеткам подмножество гипоксических мезотелиальных клеток, экспрессирующих CD105, является возможным источником VEGF и FGF, которые могут способствовать ангиогенезу. Последующие исследования на доклинических моделях рака яичников подчеркнули роль VEGF-опосредованной неоваскуляризации и повышенной проницаемости сосудов брюшины, являющейся необходимым условием для формирования асцита.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень He-4 в тканях может быть активным патогномоничным фактором изменений не только в опухолевой ткани при РЯ, но и в тканях без признаков поражения опухолью, возможно, предшествуя морфологическим признакам диссеминации по брюшине. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о корреляции уровня He-4 в ткани с эффективностью проводимой НАХТ. Уровень VEGF в ткани четко взаимосвязан с характером морфологических изменений в исследуемых тканях и может рассматриваться в качестве неотъемлемого маркера неоангиогенеза уже при наличии опухолевой трансформации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Zhang L.Y., Chen Y., Jia J., Zhu X., He Y., Wu L.M.* MiR-27a promotes EMT in ovarian cancer through active Wnt/β-catenin signalling by targeting FOXO1. Cancer Biomark. 2019; 24(1): 31–42. doi: 10.3233/CBM-181229.

2. *James N.E., Chichester C., Ribeiro J.R.* Beyond the Biomarker: Understanding the Diverse Roles of Human Epididymis Protein 4 in the Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer. Front Oncol. 2018 Apr 24; 8: 124. doi: 10.3389/fonc.2018.00124.

3. *Vaughan S., Coward J.I., Bast R.C.Jr., Berchuck A., Berek J.S., Brenton J.D., Coukos G., Crum C.C., Drapkin R., Etemadmoghadam D., Friedlander M., Gabra H., Kaye S.B., Lord C.J., Lengyel E., Levine D.A., McNeish I.A., Menon U., Mills G.B., Nephew K.P., Oza A.M., Sood A.K., Stronach E.A., Walczak H., Bowtell D.D., Balkwill F.R.* Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. Nat Rev Cancer. 2011 Sep 23; 11(10): 719–25. doi: 10.1038/nrc3144.

4. *Gomes A.M., Carron E.C., Mills K.L., Dow A.M., Gray Z., Fecca C.R., Lakey M.A., Carmeliet P., Kittrell F., Medina D., Machado H.L.* Stromal Gas6 promotes the progression of premalignant mammary cells. Oncogene. 2019 Apr; 38(14): 2437–2450. doi: 10.1038/s41388-018-0593-5.

5. *Gavalas N.G., Liontos M., Trachana S.P., Bagratuni T., Arapinis C., Liacos C., Dimopoulos M.A., Bamias A.* Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer. Int J Mol Sci. 2013 Jul 30; 14(8): 15885–909. doi: 10.3390/ijms140815885.

6. *Lengyel E.* Ovarian cancer development and metastasis. Am J Pathol. 2010 Sep; 177(3): 1053–64. doi: 10.2353/ajpath.2010.100105.

7. *Paget S.* The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Cancer Metastasis Rev. 1989 Aug; 8(2): 98–101.

8. *Yeung T.L., Leung C.S., Yip K.P., Au Yeung C.L., Wong S.T., Mok S.C.* Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A Review in the Theme: Cell and Molecular Processes in Cancer Metastasis. Am J Physiol Cell Physiol. 2015 Oct 1; 309(7): C444–56. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2015.

9. *Li J., Chen H., Mariani A., Chen D., Klatt E., Podratz K., Drapkin R., Broaddus R., Dowdy S., Jiang S.W.* HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines. Int J Mol Sci. 2013 Mar 15; 14(3): 6026–43. doi: 10.3390/ijms14036026.

10. *Zhu L., Zhuang H., Wang H., Tan M., Schwab C.L., Deng L., Gao J., Hao Y., Li X., Gao S., Liu J., Lin B.* Overexpression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis of ovarian cancer. Oncotarget. 2016 Jan 5; 7(1): 729–44. doi: 10.18632/oncotarget.6327.

11. *Hamed E.O., Ahmed H., Sedeek O.B., Mohammed A.M., Abd-Alla A.A., Abdel Ghaffar H.M.* Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. Diagn Pathol. 2013 Jan 23; 8: 11. doi: 10.1186/1746-1596-8-11.

12. *Karlsen M.A., Høgdall E.V., Christensen I.J., Borgfeldt C., Kalapotharakos G., Zdrazilova-Dubska L., Chovanec J., Lok C.A., Stiekema A., Mutz-Dehbalaie I., Rosenthal A.N., Moore E.K., Schodin B.A., Sumpaico W.W., Sundfeldt K., Kristjansdottir B., Zapardiel I., Høgdall C.K.* A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – An international multicenter study in women with an ovarian mass. Gynecol Oncol. 2015; 138(3): 640–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.021.

13. *Kong X., Chang X., Cheng H., Ma R., Ye X., Cui H.* Human epididymis protein 4 inhibits proliferation of human ovarian cancer cells via the mitogen-activated protein kinase and phosphoinositide 3-kinase/AKT pathways. Int J Gynecol Cancer. 2014 Mar; 24(3): 427–36. doi: 10.1097/IGC.0000000000000078.

14. *Wang A., Jin C., Tian X., Wang Y., Li H.* Knockdown of HE4 suppresses aggressive cell growth and malignant progression of ovarian cancer by inhibiting the JAK/STAT3 pathway. Biol Open. 2019 Sep 2; 8(9): bio043570. doi: 10.1242/bio.043570.

15. *Ribeiro J.R., Gaudet H.M., Khan M., Schorl C., James N.E., Oliver M.T., DiSilvestro P.A., Moore R.G., Yano N.* Human Epididymis Protein 4 Promotes Events Associated with Metastatic Ovarian Cancer via Regulation of the Extracelluar Matrix. Front Oncol. 2018; 7: 332. doi: 10.3389/fonc.2017.00332.

16. *James N.E., Beffa L., Oliver M.T., Borgstadt A.D., Emerson J.B., Chichester C.O., Yano N., Freiman R.N., DiSilvestro P.A., Ribeiro J.R.* Inhibition of DUSP6 sensitizes ovarian cancer cells to chemotherapeutic agents via regulation of ERK signaling response genes. Oncotarget. 2019 May 21; 10(36): 3315–3327.

17. *Bowtell D.D., Böhm S., Ahmed A.A., Aspuria P.J., Bast R.C.Jr., Beral V., Berek J.S., Birrer M.J., Blagden S., Bookman M.A., Brenton J.D., Chiappinelli K.B., Martins F.C., Coukos G., Drapkin R., Edmondson R., Fotopoulou C., Gabra H., Galon J., Gourley C., Heong V., Huntsman D.G., Iwanicki M., Karlan B.Y., Kaye A., Lengyel E., Levine D.A., Lu K.H., McNeish I.A., Menon U., Narod S.A., Nelson B.H., Nephew K.P., Pharoah P., Powell D.J.Jr., Ramos P., Romero I.L., Scott C.L., Sood A.K., Stronach E.A., Balkwill F.R.* Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer. 2015 Nov; 15(11): 668–79. doi: 10.1038/nrc4019.

18. *Miranda F, Mannion D., Liu S., Zheng Y., Mangala L.S., Redo-ndo C., Herrero-Gonzalez S., Xu R., Taylor C., Chedom D.F., Karaminejad-ranjbar M., Albukhari A., Jiang D., Pradeep S., Rodriguez-Aguayo C., Lopez-Berestein G., Salah E., Abdul Azeez K.R., Elkins J.M., Campo L., Myers K.A., Klotz D., Bivona S., Dhar S., Bast R.C.Jr., Saya H., Choi H.G., Gray N.S., Fischer R., Kessler B.M., Yau C., Sood A.K., Motohara T., Knapp S., Ahmed A.A.* Salt-Inducible Kinase 2 Couples Ovarian Cancer Cell Metabolism with Survival at the Adipocyte-Rich Metastatic Niche. Cancer Cell. 2016 Aug 8; 30(2): 273–289. doi: 10.1016/j.ccell.2016.06.020.

19. *Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А.* Асцит как предмет исследований при раке яичников. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(1): 116–123. [*Villert A.B., Kolomi-ets L.A., Yunusova N.V., Ivanova A.A.* Ascites as a subject of studies in ovarian cancer. Siberian journal of oncology. 2019; 18(1): 116–123. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123.

20. *Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А.* Факторы роста семейства VEGF и FGF в сыворотке крови в динамике развития рака яичников. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898 (дата обращения: 06.05.2020). [*Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Cheryarina N.D., Kozlova L.S., Pogorelova Yu.A.* Growth factors of VEGF and FGF 21 family in blood serum in the ovarian cancer dynamics. Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya. 2017; 1. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898 (cited: 06.05.2020). (in Russian)].

21. *Weidle U.H., Birzele F., Kollmorgen G., Rueger R.* Mechanisms and Targets Involved in Dissemination of Ovarian Cancer. Cancer Genomics Proteomics. 2016 11–12; 13(6): 407–423. doi: 10.21873/cgp.20004.

22. *Motohara T., Masuda K., Morotti M., Zheng Y., El-Sahhar S., Chong K.Y., Wietek N., Alsaadi A., Karaminejadranjbar M., Hu Z., Artibani M., Gonzalez L.S., Katabuchi H., Saya H., Ahmed A.A.* An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenviron-ment. Oncogene. 2019 Apr; 38(16): 2885–98. doi: 10.1038/s41388-018-0637-x.

23. *Foley O.W., Rauh-Hain J.A., del Carmen M.G.* Recurrent epithe-lial ovarian cancer: an update on treatment. Oncology (Williston Park). 2013; 27: 288–94.

24. *Gerber S.A., Rybalko V.Y., Bigelow C.E., Lugade A.A., Foster T.H., Frelinger J.G., Lord E.M.* Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. Am J Pathol. 2006 Nov; 169(5): 1739–52. doi: 10.2353/ajpath.2006.051222.

Поступила/Received 15.05.2020
Принята в печать/Accepted 20.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928.

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6341-0549.

Якубова Дарья Юрьевна, аспирант отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: darayakubova@yandex.ru.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2189-3404.

Меньшенина Анна Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6845-4794.

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6610-7824.

Адамян Мери Людвиковна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9929-3414.

ВКЛАД АВТОРОВ

Франциянц Елена Михайловна: концепция и дизайн исследования, обработка материала, научное и техническое редактирование, сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка статьи, обработка материала.

Моисеенко Татьяна Ивановна: концепция и дизайн исследования, написание текста, научное и техническое редактирование.

Якубова Дарья Юрьевна: обработка материала, написание текста, сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка статьи.

Черярина Наталья Дмитриевна: обработка материала.

Меньшенина Анна Петровна: написание текста, научное и техническое редактирование, сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка статьи.

Вереникина Екатерина Владимировна: сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка статьи.
Адамян Мери Людвиковна: сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка статьи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 9427-9928.
Tatiana I. Moiseenko, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 6341-0549..
Darya Yu. Yakubova, Postgraduate, Department of Gynecological Oncology, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: darayakubova@yandex.ru.
Natalia D. Cheryarina, Doctor-laboratory assistant, Laboratory of Study of Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 2189-3404.
Anna P. Menshenina, MD, PhD, Leading Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 6845-4794.
Ekaterina V. Verenikina, MD, PhD, Head of Department of Gynecological Oncology, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 6610-7824.
Meri L. Adamyan, MD, PhD, Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 9929-3414.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena M. Frantsiyants: research concept and design, material processing, scientific and technical editing, collection, analysis and interpretation of data, manuscript preparation.
Tatiana I. Moiseenko: research concept and design, writing, scientific and technical editing.
Darya Yu. Yakubova: material processing, writing, collection, analysis and interpretation of data, manuscript preparation.
Natalia D. Cheryarina: material processing.
Anna P. Menshenina: writing, scientific and technical editing, collection, analysis and interpretation of data, manuscript preparation.
Ekaterina V. Verenikina: collection, analysis and interpretation of data, manuscript preparation.
Meri L. Adamyan: collection, analysis and interpretation of data, manuscript preparation.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-78-87
УДК: 618.11-006.6-085:616.38 + 612.57-08]-092.9

Для цитирования: *Муразов Я.Г., Семенов А.Л., Сенчик К.Ю., Нюганен А.О., Артемьева А.С., Беляев А.М.* Оценка противоопухолевой активности локальной внутрибрюшинной гипертермии на модели распространенной high-grade карциномы яичника у крыс. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 78–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-78-87
For citation: *Murazov Ia.G., Semenov A.L., Senchik K.Yu., Niuganen A.O., Artemyeva A.S., Belyaev A.M.* Evaluation of the antitumour activity of local intraperitoneal hyperthermia in a model of advanced high-grade ovarian carcinoma in rats. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 78–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-78-87

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ НА МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ HIGH-GRADE КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА У КРЫС

Я.Г. Муразов, А.Л. Семенов, К.Ю. Сенчик, А.О. Нюганен, А.С. Артемьева, А.М. Беляев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: yaroslav84@yandex.ru

Аннотация

Проведены разведочная оценка противоопухолевой активности гипертермической интраперитонеальной перфузии (ГИПП) с 0,9 % раствором натрия хлорида и сравнение ее с эффектами однократного нормотермического внутрибрюшинного (в/б) введения цисплатина в максимально переносимой дозе (МПД). Тридцать шесть половозрелых крыс-самок Wistar с трансплантированной в/б сингенной карциномой яичника были рандомизированы в три группы: контрольная (в/б инъекция 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида при комнатной температуре, n=12); группа цисплатина (в/б инъекция цисплатина 4 мг/кг при комнатной температуре, n=12); группа ГИПП (открытая в/б перфузия с 0,9 % раствором натрия хлорида при температуре 40,5–41,5 °С в течение 45 мин, n=12). Первичной конечной точкой была оценка общей выживаемости (ОВ) животных в каждой из трех групп. На аутопсии павших животных оценивали общий индекс перитонеального канцероматоза (ИПК), массу и степень геморрагии асцита. Медиана ОВ в контрольной группе, ГИПП и цисплатина составила 19, 39 и 40 дней соответственно (логранговый тест p<0,0001). В сравнении с контрольной группой различия были статистически значимы как для цисплатина (ОР=0,22; 95 % ДИ 0,08–0,62; логранговый тест p<0,0001), так и для ГИПП (ОР=0,32; 95 % ДИ 0,13–0,82; логранговый тест p=0,0013). Различий ОВ между группами цисплатина и ОВ не было (логранговый тест p=0,4853). Процедура ГИПП была ассоциирована с достоверным снижением общего ИПК, тенденцией к уменьшению массы асцита и более высокой степенью выраженности геморрагии. По показателю ОВ противоопухолевая активность ГИПП без цитостатика была сопоставима с однократным нормотермическим в/б введением цисплатина в МПД и превосходила эффекты последнего в отношении развития перитонеального канцероматоза.

Ключевые слова: карцинома яичника, перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшинная химиотерапия, HIPEC, цисплатин, доклинические исследования.

EVALUATION OF THE ANTITUMOUR ACTIVITY OF LOCAL INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIA IN A MODEL OF ADVANCED HIGH-GRADE OVARIAN CARCINOMA IN RATS

Ia.G. Murazov, A.L. Semenov, K.Yu. Senchik, A.O. Niuganen, A.S. Artemyeva, A.M. Belyaev

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya str., 197758, Saint-Petersburg, Russia.
E-mail: yaroslav84@yandex.ru.

Муразов Ярослав Геннадьевич, yaroslav84@yandex.ru

Abstract

In our study we carried out an exploratory assessment of the antitumor activity of hyperthermic intraperitoneal perfusion (HIPEP) with 0.9 % sodium chloride solution and compared it with the effect of a single normothermic intraperitoneal (i.p.) administration of cisplatin in the maximum tolerated dose (MTD). Thirty-six mature female Wistar rats with transplanted i.p. syngeneic ovarian carcinoma were randomized into three groups: control group (2 ml of 0.9 % sodium chloride i.p. at room temperature, n=12); cisplatin group (cisplatin 4 mg/kg i.p. at room temperature, n=12); HIPEP group (open i.p. perfusion with 0.9 % sodium chloride solution at a temperature of 40,5–41,5 °C for 45 minutes, n=12). The primary endpoint was the overall survival (OS) of the animals in each of the three groups. The total peritoneal cancer index (PCI), weight and degree of ascites haemorrhagia were assessed at autopsy. The median OS in the control group, HIPEP, and cisplatin was 19, 39, and 40 days, respectively (log-rank test p<0.0001). In comparison to the control group, the differences were statistically significant for both cisplatin (HR=0.22; 95 % CI: 0.08–0.62; log-rank test p<0.0001) and HIPEP (HR=0.32; 95 % CI 0.13–0.82; log-rank test p=0.0013). There were no differences in OS between the cisplatin and HIPEP groups (log-rank test p=0.4853). The HIPEP procedure was associated with a significant decrease in total PCI, a tendency towards a decrease in the ascites weight and a higher severity of haemorrhagia. In terms of OS, local hyperthermia, provided by HIPEP without a cytostatic drug, was comparable with single normothermic i.p. administration of cisplatin in MTD and exceeded the effects of the latter in relation to the development of peritoneal carcinomatosis.

Key words: ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, cisplatin, preclinical trials.

Введение

Несмотря на успехи в хирургическом и лекарственном лечении рака яичника, смертность от этого злокачественного новообразования остается высокой [1]. Эпителиальный рак яичника (ЭРЯ) является основным гистологическим типом. Серозная карцинома высокой степени злокачественности (СКВСЗ) – основной подтип ЭРЯ, на долю которого приходится до 90 % случаев смерти [2]. Из-за отсутствия специфических клинических симптомов около 80 % случаев ЭРЯ диагностируются на стадии распространенного процесса. Внутрибрюшинная диссеминация является превалирующим вариантом метастазирования ЭРЯ [3]. У больных ЭРЯ и перитонеальным канцероматозом (ПК) 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 25–29 % [4]. Применение системной химиотерапии (ХТ) позволяет добиться высокой частоты опухолевого ответа, однако рецидивы распространенного ЭРЯ возникают примерно в 75 % [3].

Перитонеальный канцероматоз следует рассматривать как локальное заболевание, требующее особых подходов к лечению. Внутрибрюшинное распространение, характерное как для первичного ЭРЯ, так и для его рецидивов, стало поводом для широкого изучения локальной ХТ. Внутрибрюшинная химиотерапия (ВБХТ) направлена против микроскопических опухолевых очагов, невидимых для глаза хирурга, оставшихся после выполнения оптимального циторедуктивного вмешательства. Введение противоопухолевых препаратов в брюшную полость может осуществляться несколькими способами: 1) адъювантная нормотермическая ВБХТ через перитонеальную порт-систему после циторедуктивных вмешательств; 2) периоперационная перфузия брюшной полости нагретым до определенной температуры (40,5–43 °C) раствором-носителем, содержащим противоопухолевый препарат (гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, HIPEC). Известную неопределенность в оценке эффективности, безопасности и целесообразности проведения HIPEC и нормотермической ВБХТ при ПК у пациентов с ЭРЯ вносит отсутствие прямых проспективных сравнительных исследований этих локальных методов лечения. Так, крупное хорошо спланированное исследование III фазы van Driel W.J. et al. [5] подвергается критике из-за отсутствия сравнения HIPEC с нормотермической ВБХТ.

Следует отметить, что гипертермия не только повышает противоопухолевую активность цитостатиков, но и сама обладает противоопухолевой активностью. Гипертермия для лечения злокачественных новообразований стала применяться с конца XIX в. В работах Coley, Byrne, Gottschalk, Mayo, Percy и др. описаны случаи применения локальной гипертермии для лечения различных видов опухолей [6]. Важной задачей в изучении гипертермических перфузионных технологий является получение современных данных о противоопухолевой активности и механизмах действия самой гипертермии в отношении ПК при распространенных опухолях яичника. В представленном исследовании мы изучили противоопухолевую активность открытой ГИПП (40,5–41,5°C) с 0,9 % раствором натрия хлорида и сравнили ее с эффектами однократного нормотермического в/б введения цисплатина в МПД (4 мг/кг) у крыс-самок Wistar с трансплантированной сингенной карциномой яичника.

Цель исследования – оценка противоопухолевой активности гипертермической интраперитонеальной перфузии (ГИПП) с 0,9 % раствором натрия.



Рис. 1. Аппаратурно-техническое оснащение для экспериментальной ГИПП.
Примечание: 1 – набор магистралей и переходников; 2 – резервуар-приемник для перфузата; 3 – роликовый перфузионный насос; 4 – термостатируемая водяная баня; 5 – ветеринарный наркозный испаритель
Fig. 1. Hardware and technical equipment for the experimental HIPEP.
Note: 1 – a set of tubes and adapters; 2 – reservoir for perfusate; 3 – perfusion roller pump; 4 – thermostatic water bath; 5 – veterinary anesthetic vaporizer

Материал и методы

Дизайн эксперимента. День перевивки опухолевого штамма был принят за день 0. Все экспериментальные воздействия проводили через 48 ч после трансплантации опухолевого штамма. Животные были рандомизированы в три группы: ОЯ контроль в/б (n=12) – однократно в/б вводили 2 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида; ОЯ цисплатин в/б (n=12) – однократно в/б вводили цисплатин (Pharmachemie, Haarlem, Netherlands) в МПД (4 мг/кг); ОЯ ГИПП (n=12) – открытая ГИПП со стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида.

Штамм сингенной карциномы яичника (штамм ОЯ) был получен в результате трансплацентарного канцерогенеза высоких доз 7,12-диметилбензантрацена (ДМБА) [7]. Исходный гистологический тип опухоли – метастазирующая папиллярная аденокарцинома, в настоящее время – асцитная опухоль. Штамм поддерживается на крысах-самках Wistar. На 7–9-й день после внутрибрюшинной перевивки осуществляли забор асцита и трансплантировали экспериментальным животным по 1×10^7 клеток в 0,5 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида в/б на крысу.

Уход и все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Эксперимент был проведен на 36 половозрелых аутбредных крысах-самках Wistar разводки ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область, Россия) с медианой начальной массы тела 295 г (мин-макс 270–385 г). Животные содержались в конвенциональном виварии в полипропиленовых клетках при температуре воздуха 20–24 °С, относительной влажности 50–60 % с 12-часовым циклом светлого/темного времени суток. Крысы получали полнорационный брикетированный комбикорм производства компании «Лабораторкорм» (Москва, Россия) и водопроводную питьевую воду без ограничений.

Экспериментальная установка для ГИПП состояла из роликового перфузионного насоса, термостатируемой водяной бани, резервуара для перфузата, одной приносящей и одной выносящей магистралей, полипропиленовых трубок диаметром 4 мм и переходников для сборки перфузионного контура (рис. 1). Объем перфузата 210 мл, скорость потока перфузата 30 мл/мин, температура в брюшной полости 40,5–41,5 °С, температура водяной бани 47 °С, время перфузии 45 мин. Для равномерного распределения тепла приносящую магистраль устанавливали слева в поддиафрагмальном пространстве, выносящую – в нижней части правого латерального кармана (рис. 2).

Наблюдение за животными-реципиентами осуществляли в течение всего периода жизни. Первичной конечной точкой была оценка ОВ животных в каждой из трех групп. Общая выживаемость

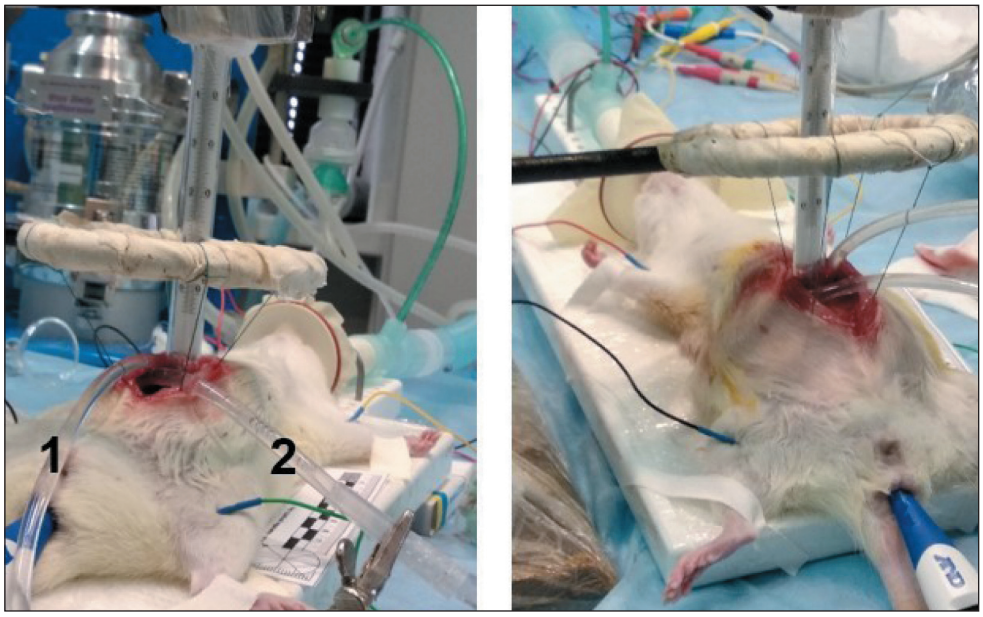


Рис. 2. Техника выполнения открытой ГИПП.
Примечание:
1 – приносящая магистраль; 2 – выносящая магистраль
Fig. 2. Open abdominal HIPEP technique.
Note: 1 – inflow port; 2 – outflow port

Таблица/Table

Результаты определения ИПК по данным аутопсии
Results of the PCI calculation according to autopsy data

Исследуемая зона†/ Studied area	ОЯ контроль в/б (n=12)/ Ovarian tumor Control i.p. (n=12)	ОЯ цисплатин в/б (n=12)/ Ovarian tumor cisplatin i.p. (n=12)	ОЯ ГИПП (n=7)/ Ovarian tumor HIPEP (n=7)
Большой сальник/ The greater omentum	3 (3–3)	3 (0–3)	1 (0–3)
Пространство между печенью и диафрагмой/ The space between the liver and the diaphragm	3 (0–3)	3 (0–3)	0 (0–3)
Ворота печени/ The hepatic hilum	3 (0–3)	3 (0–3)	0 (0–3)
Брыжейка/Mesentery	3 (0–3)	2,5 (0–3)	0 (0–3)
Диафрагма/Diaphragm	0 (0–3)	0 (0–0)	0 (0–3)
Яичники/Ovaries	1 (0–3)	2 (0–3)	0 (0–2)
Париетальная брюшина/ Parietal peritoneum	0 (0–2)	0,5 (0–3)	0 (0–3)
Тело и рога матки с парагонадной клетчаткой/ Uterine body and horns paragonadal adipose tissue	2,5 (0–3)	2,5 (1–3)	0 (0–3)
Общий ИПК*[a]/ The total peritoneal carcinomatosis index*[a]	14 (2)	14 (2)	5 (2)[b,c]
Масса асцита, г†/ Ascites mass, g†	67,4 (19,6–124,5)	96,1 (14,5–206,2)	24,6 (10,7–103,5)
Степень геморрагии асцита†[d]/ The grade of hemorrhagic ascites†[d]	2 (1–3)	2 (2–2)	3 (2–3)[e,f]

Примечание: ИПК – индекс перитонеального канцероматоза; 5 крыс из группы ГИПП были исключены из подсчета ИПК; данные представлены в виде: † – медианы (мин-макс) и * – среднего (ошибка средней, SEM); [a] – однофакторный ANOVA тест, p=0,0136; [b] – множественное сравнение тестом Тюки (ОЯ ГИПП vs. ОЯ контроль в/б), adj p=0,0340; [c] – множественное сравнение тестом Тюки(ОЯ ГИПП vs. ОЯ цисплатин в/б), adj p=0,0185; [d] – тест Краскела – Уоллиса, p=0,0037; [e] – множественное сравнение тестом Данна(ОЯ ГИПП vs. ОЯ контроль в/б), adj p=0,0182; [f] – множественное сравнение тестом Данна (ОЯ ГИПП vs. ОЯ цисплатин в/б), adj p=0,0039.

Note: IPC –index of peritoneal carcinomatosis; 5 rats in the HIPEP group were excluded from the IPC count; data are presented as † – median (min-max) and * – mean (error of the mean, SEM); [a] – one-way ANOVA test, p=0,0136; [b] – multiple comparison using the Tukey's test (OC HIPEP vs. OC control i.p.), adj p=0.0340; [c] – multiple comparison using the Tukey's test (OC HIPEP vs. OC cisplatin i.p.), adj h=0.0185; [d] – Kruskal-Wallis test, p=0.0037; [e] – multiple comparison using the Dunn's test (OC HIPEP vs. OC control i.p.), adj p=0.0182; [f] – multiple comparison using the Dunn's test (OC HIPEP vs. OC cisplatin i.p.), adj p=0.0039.

определялась как время со дня перевивки опухоли до дня гибели животного. Павших животных подвергали полной аутопсии. Оценивали ИПК по модифицированной методике, предложенной Y.L. Klaver et al. [8]. После лапаротомии брюшная полость внимательно исследовалась на предмет наличия опухолевых узлов в 8 зонах (таблица). Опухолевый рост в каждой зоне оценивали полуколичественно, где 0 баллов – нет макроскопически видимой опухоли; 1 балл – ограниченный рост опухоли (диаметр опухолевых узлов 1–2 мм); 2 балла – умеренный рост опухоли (диаметр опухолевых узлов 2–4 мм); 3 балла – выраженный рост опухоли (диаметр опухолевых узлов более 4 мм). При наличии множественных узлов в органе выбирали узел с наибольшим диаметром. Сумма баллов всех зон равнялась общему ИПК. Определяли массу асцита в брюшной полости. Степень выраженности геморрагии асцита оценивали с помощью полуколичественной визуальной шкалы, где 0 соответствовал отсутствию геморрагии; 1 – слабая степень геморрагии; 2 – умеренная степень геморрагии; 3 – выраженная степень геморрагии. Оба яичника каждой крысы, а также органы и ткани с макроскопическими признаками ПК подвергали стандартному гистологическому исследованию при световой микроскопии после окраски гематоксилином и эозином. Готовили цитологические мазки асцита и плеврального выпота с окраской по методу Паппенгейма.

Статистический анализ проводился с использованием пакета GraphPad Prism версии 8.0. Размер выборки был рассчитан на основании анализа выживаемости животных в предыдущем разведочном исследовании. Было достаточно по 12 животных в группу, чтобы отклонить нулевую гипотезу, что выживаемость в контрольной группе и группе ГИПП одинакова с мощностью (1–β) 80 % и α=0,05 [9]. Нормальность распределения проверялась на основании критерия Шапиро–Уилка и графиков квантиль-квантиль (QQ plot). Критерий Левина использовался для оценки равенства дисперсий. Однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с post-hoc тестом Тюки (Tukey's test) использовался для множественных сравнений нормально распределенных количественных данных. Критерий Краскела–Уоллиса с post-hoc тестом Данна (Dunn's test) был использован для множественных сравнений количественных данных, имевших ненормальное распределение. Все критерии были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. В случае множественных сравнений приведено скорректированное значение уровня значимости (adj P). Данные по ОВ животных графически представлены в виде кривых Каплана–Мейера. Для сравнения кривых ОВ применяли логранговый критерий. При множественном сравнении ОВ в трех группах использовалась поправка Бонферрони с критическим уровнем значимости $p<0,017$ (0,05/3). Отношение рисков (Hazard Ratio, OP) и границы его 95 % доверительного интервала (ДИ) рассчитывали с помощью регрессионной модели Кокса.

Результаты

Энграфтмент штамма карциномы яичника был около 100 %. Практически все животные трех групп погибли от перевитой опухоли. Лишь 1 из 12 крыс в группе ГИПП погибла от инфекционных осложнений на 32-й день после процедуры. В результате имплантационного распространения опухоли макроскопически наблюдали обширное поражение рогов и тела матки, яичников, парагонадной клетчатки. Большой сальник выглядел набухшим из-за опухолевой инфильтрации. Также определялись множественные узлы в брыжейке

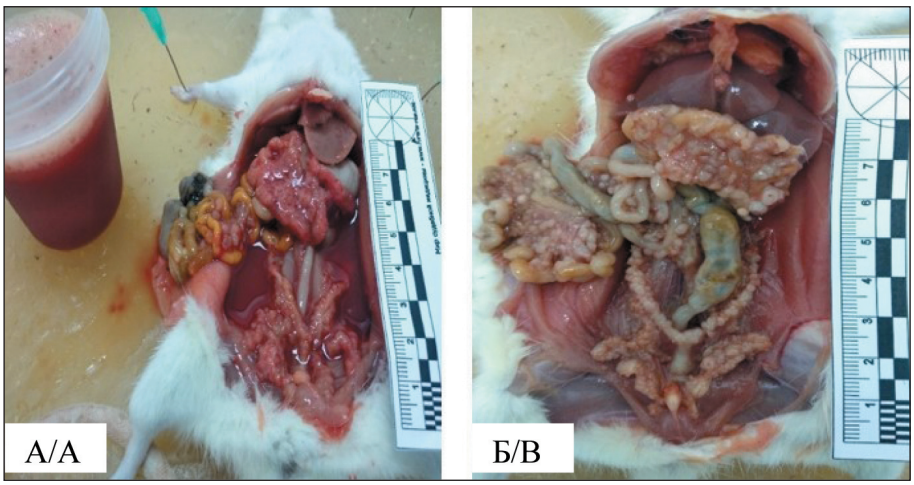


Рис. 3. Макроскопическая картина ПК у крыс с трансплантированной карциномой яичника. Примечание: А – ПК и геморрагический асцит, группа ОЯ цисплатин в/б; Б – множественные опухолевые имплантаты в брыжейке кишечника, в большом сальнике, в рогах и теле матки, в парагонадной клетчатке, асцит эвакуирован, группа ОЯ контроль в/б

Fig. 3. Macroscopic view of the PC in rats with transplanted ovarian carcinoma (OC). Note: A – PC and hemorrhagic ascites, OC cisplatin i.p. group; B – multiple tumor implants in the mesentery, in the greater omentum, in the uterine horns and the body of the uterus, in the paragonadal fat pads, ascites evacuated, OC control i.p. group

кишечника, опухолевые массы в воротах печени, узлы в куполе диафрагмы (рис. 3). Частыми находками на аутопсии были опухолевые конгломераты творожистой консистенции в различных зонах брюшной полости.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала во всех образцах тканей крыс обнаруживались поля инвазивной злокачественной опухоли папиллярно-солидного строения, состоящей из округлых клеток со скудной эозинофильной или оптически пустой цитоплазмой, с крупными резко атипичными полиморфными ядрами, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Опухоль инфильтрировала ткань большого сальника, субтотально замещала ткань яичников и распространялась на маточные трубы, матку. Аналогичные множественные фокусы опухоли были в серозной оболочке стенки кишки и брюшине диафрагмы с инвазией в мышечный слой. Данная гистологическая картина характерна для СКВСЗ (рис. 4). В мазках асцитической жидкости определялись обширные поля клеток карциномы high-grade. Клетки полиморфные, резко атипичные с крупными ядрами и ядрышками и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, дискретно лежащие среди полей клеток моноцитарного ряда (рис. 5).

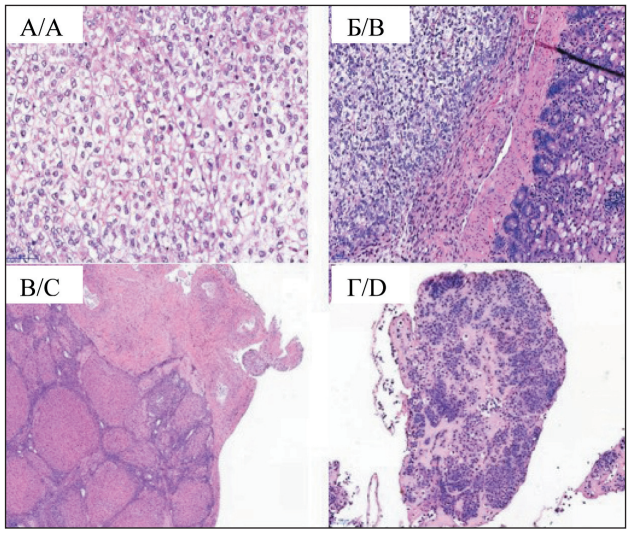


Рис. 4. Микрофото. Опухолевое поражение органов и тканей у крыс с трансплантированной карциномой яичника. Примечание: А – фокус серозной карциномы high-grade, гематоксилин/эозин, ×400; Б – опухоль в серозной оболочке стенки тонкой кишки, гематоксилин/эозин, ×200; В – субтотальное замещение опухолью ткани яичника с инвазией в капсулу, гематоксилин/эозин, ×40; Г – фрагмент большого сальника с инфильтрацией опухолью, гематоксилин/эозин, ×40
Fig. 4. Microphoto. Hhistologic images of tumor lesions of organs and tissues in rats with transplanted OC. Note: A – focus of high-grade serous carcinoma, haematoxylin and eosin, ×400; B – tumor in the serosa of small intestine, haematoxylin and eosin, ×200; C – subtotal tumor replacement of ovarian tissue with invasion of the capsule, haematoxylin and eosin, ×40; D – a fragment of the greater omentum with tumor infiltration, haematoxylin and eosin, ×40

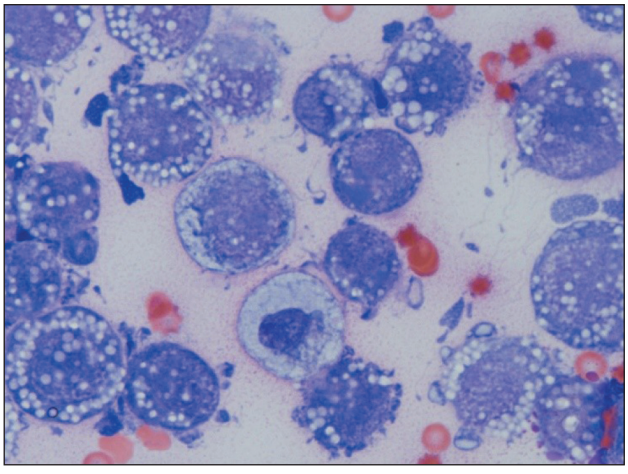


Рис. 5. Мазок асцитической жидкости. Окраска по Паппенгейму, ×1000
Fig. 5. Ascitic fluid smear, Pappenheim's stain, ×1000

Интересным наблюдением в группе ГИПП было наличие на аутопсии у 3 из 12 крыс злокачественного плеврального выпота с метастатическим поражением органов грудной полости (легкие, перикард, внутригрудные лимфоузлы) без признаков внутрибрюшинной диссеминации опухоли (рис. 6). Эти животные были исключены из подсчета ИПК.

Медиана ОВ в группе ОЯ контроль в/б, ОЯ цисплатин в/б и ОЯ ГИПП составила 19, 40 и 39 дней на (рис. 7) соответственно (логранговый тест $p<0,0001$). Статистически значимые различия ОВ в сравнении с контролем наблюдались в группе цисплатина (ОР=0,22; 95 % ДИ 0,08–0,62; логранговый тест $p<0,0001$) и в группе ГИПП (ОР=0,32; 95 % ДИ 0,13–0,82; логранговый тест $p=0,0013$). Значимых различий в ОВ между группами цисплатина и ГИПП не было (логранговый тест $p=0,4853$). В группе ГИПП 1 из 12 крыс оставалась жива на момент окончания наблюдения (138-й день).

В контрольной группе и в группе цисплатина на аутопсии наблюдалось обширное внутрибрюшинное распространение опухоли и поражение половых органов крыс-самок. В группе ГИПП общий ИПК был значимо ниже в сравнении с контрольной группой (adj $p=0,0340$) и группой цисплатина (adj $p=0,0185$). Результаты определения общего ИПК в исследуемых группах представлены в таблице. Значимых различий в массе асцита среди экспериментальных групп выявлено не было из-за большой вариабельности этого показателя. Асцитическая жидкость у животных из группы ГИПП имела более выраженную степень геморрагии. Влияние экспериментальных воздействий на динамику массы тела животных в течение эксперимента представлено на рис. 8.

Обсуждение

Многообещающей стратегией в лечении больных с ПК при опухолях различной локализации

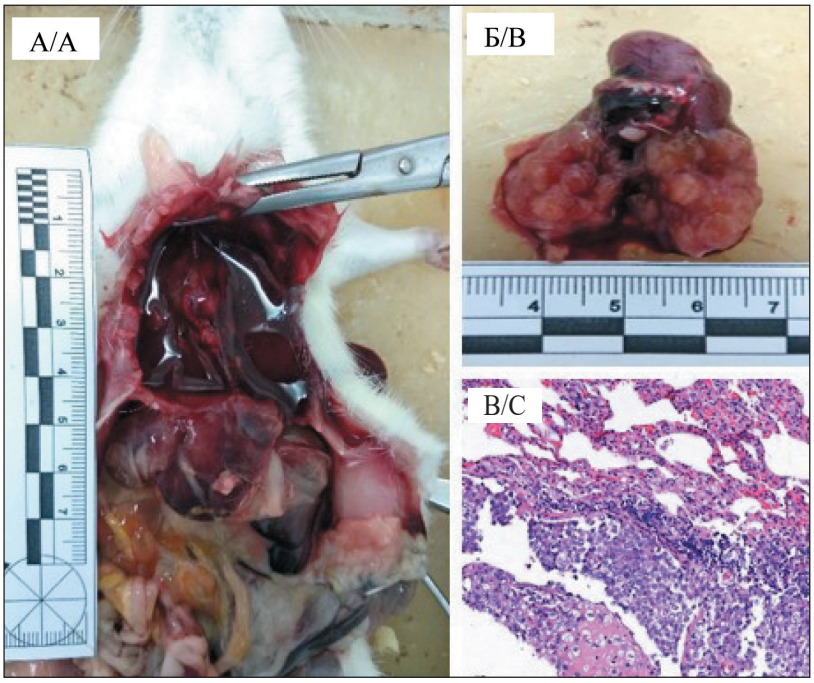


Рис. 6. Изменения в органах грудной полости у крысы из группы ОЯ ГИПП. Примечание: А – геморрагический злокачественный плевральный выпот; Б – опухолевое поражение легких; на рис. В/С – фокус high-grade карциномы в легком, гематоксилин/эозин, ×100
Fig. 6. Malignant lesions in the thoracic cavity in a rat from the OC HIPEP group. Note: A – hemorrhagic malignant pleural effusion; B – pulmonary metastases; C – focus of high-grade carcinoma in the lung, haematoxylin and eosin, ×100

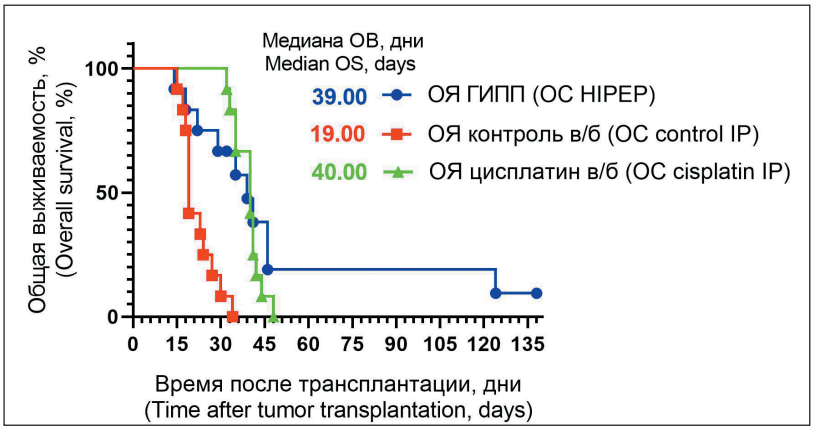


Рис. 7. Влияние экспериментальных воздействий на ОВ крыс с трансплантированной карциномой яичника (Кривые Каплана–Мейера)
Fig. 7. Effect of experimental treatment on OS in rats with transplanted OC (Kaplan–Meier curves)

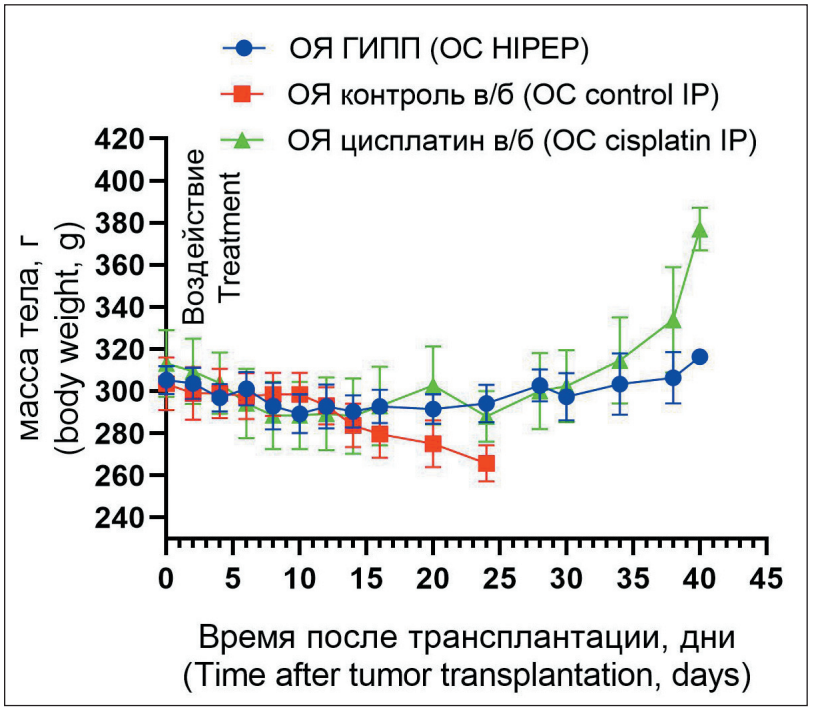


Рис. 8. Динамика массы тела животных в течение эксперимента. Данные представлены в виде среднего (ошибка среднего) минимум трех измерений
Fig. 8. Course of mean body weight during study. Data points represent mean (SEM) of minimum 3 measurements

является сочетание хирургического лечения и внутрибрюшинной лекарственной терапии [10]. Известный синергизм действия регионарной гипертермии и химиотерапевтических агентов стал поводом для широкого изучения и внедрения процедуры HIPEC в клиническую практику [11]. Тем не менее для первичного ЭРЯ и его рецидивов HIPEC пока остается экспериментальным методом в крупных центрах. Точный механизм противоопухолевого действия супранормальных температур до конца неизвестен. Цитотоксические эффекты гипертермии многогранны. Они обусловлены повреждением клеточных мембран, ядер, денатурацией белка и изменением проницаемости для ионов кальция. Гипертермия нарушает митотические процессы не только в опухолевых, но и в нормальных клетках. Этот процесс носит транзиторный характер. В опухолевых клетках после воздействия гипертермии происходит увеличение количества лизосом и активности лизосомальных ферментов. Микроциркуляция в опухолевой ткани подавляется гипертермией, что приводит к уменьшению кровотока в опухоли или полному ее стазу. В то же время в нормальных тканях, наоборот, кровоток усиливается. Эти эффекты наряду с нарушением процессов клеточного дыхания приводят к накоплению молочной кислоты и закислению микроокружения опухоли, что приводит к увеличению числа и «хрупкости» лизосом, сопровождающейся повышенной гибелью опухолевых клеток. Синтез РНК при воздействии гипертермии подавляется как в нормальных, так и в опухолевых клетках. В меньшей степени подавляется синтез ДНК и белка [6].

В нашем исследовании мы оценили изолированную противоопухолевую активность локальной гипертермии в виде открытой ГИПП и сравнили ее с эффектом нормотермической ВБХТ цисплатином в МПД. Выбранный нами штамм карциномы яичника, трансплантируемый крысам-самкам Wistar, достаточно правдоподобно воспроизводит клиническую ситуацию распространенного ЭРЯ (III–IV стадии) у пациенток с ПК и асцитом. Выбор открытой техники выполнения ГИПП был не случаен. В сравнении с закрытым вариантом перфузии техника «колизея» позволяет добиться равномерного распределения тепла в брюшной полости, обеспечивает лучший контроль распределения перфузата, кроме того, есть постоянный легкий доступ к органам брюшной полости. При открытой перфузии отсутствуют пузыри в контуре, практически не случается «присасывание» органов к выносящей магистрали (если случается, то это легко исправляется), а риск термического повреждения органов и тканей минимален [12, 13]. По сравнению с контрольной группой открытая ГИПП с 0,9 % раствором натрия хлорида значимо увеличила ОВ крыс с распространенной карциномой яичника – с 19 до 39 дней (логранговый тест p=0,0013). Локальная гипертермия на 68 % снижала риск смерти животных с трансплантированной опухолью (ОР=0,32; 95 % ДИ 0,13–0,82). Интересен и «хвостообразный» профиль кривой Каплана–Мейера в группе ГИПП. Наличие таких «хвостов» характерно для кривых ОВ пациентов со злокачественными новообразованиями, получавших чекпоинт-ингибиторы и длительно отвечающих на иммунотерапию. Доля таких больных при монотерапии чекпоинт-ингибиторами, как правило, невелика [14]. Это наблюдение может косвенно свидетельствовать об активации компонентов противоопухолевого иммунитета у иммунокомпетентных животных на фоне гипертермии. Известно, что гипертермия при процедуре HIPEC стимулирует выработку белков теплового шока (HSPs), презентация которых на поверхности опухолевых клеток активирует противоопухолевый иммунный ответ [15]. Изучение синергизма гипертермии и противоопухолевой иммунотерапии является перспективной и быстро развивающейся областью экспериментальной и клинической онкологии [16].

По данным аутопсии павших животных общий ИПК был достоверно ниже в группе ГИПП в сравнении с контролем и нормотермической ВБХТ цисплатином в МПД (5, 14 и 14 баллов соответственно, однофакторный ANOVA тест p=0,0136). Значимых различий в массе асцита среди групп не было. Асцит у животных из группы ГИПП имел более выраженную степень геморрагии. Это, вероятно, и стало основной причиной гибели животных в группе ГИПП. Развитие у 3 из 12 животных в группе ГИПП плеврального выпота и опухолевого поражения органов грудной полости без макроскопических признаков в/б распространения опухоли, вероятно, объясняется миграцией опухолевых клеток под действием повышенного давления в брюшной полости и супранормальных температур во время процедуры ГИПП.

Заключение

Локальная гипертермия в виде открытой ГИПП с 0,9 % раствором натрия хлорида значимо увеличивает ОВ животных с распространенной сингенной карциномой яичника, оказывает выраженное терапевтическое воздействие на развитие ПК. По показателю ОВ противоопухолевая активность ГИПП сопоставима с эффектом нормотермической ВБХТ цисплатином в МПД. Разработанная технология выполнения открытой ГИПП в эксперименте и аппаратурно-техническое оснащение для перфузионного контура позволят изучить новые противоопухолевые агенты и рецептуры растворов-носителей для HIPEC, а также проводить изыскания в области комбинированного воздействия гипертермии и иммунотерапии на опухолевый рост.

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 [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul; 70(4): 313]. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.

2. *Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H.* Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. Int J Womens Health. 2019 Apr; 11: 287–99. doi: 10.2147/IJWH.S197604.

3. *van Baal J.O.A.M., van Noorden C.J.F., Nieuwland R., Van de Vijver K.K., Sturk A., van Driel W.J., Kenter G.G., Lok C.A.R.* Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. J Histochem Cytochem. 2018 Feb; 66(2): 67–83. doi: 10.1369/0022155417742897.

4. *Helderman R.F.C.P.A., Löke D.R., Kok H.P., Oei A.L., Tanis P.J., Franken N.A.P.K., Crezee J.* Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. Cancers (Basel). 2019 Jan; 11(1): 78. doi: 10.3390/cancers11010078.

5. *van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K., Schagen van Leeuwen J.H., Schreuder H.W.R., Hermans R.H.M., de Hingh I.H.J.T., van der Velden J., Arts H.J., Massuger L.F.A.G., Aalbers A.G.J., Verwaal V.J., Kieffer J.M., Van de Vijver K.K., van Tinteren H., Aaronson N.K., Sonke G.S.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan; 378(3): 230–40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.

6. *Sticca R.P., Dach B.W.* Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. Surg Oncol Clin N Am. 2003 Jul; 12(3): 689–701. doi: 10.1016/s1055-3207(03)00029-2.

7. *Погосянц Е.Е., Пригожина Е.Л., Еголина Н.А.* Перевиваемая асцитная опухоль яичника крысы (штамм ОЯ). Вопросы онкологии. 1962; 8(11): 29–36. [*Pogosiants E.E., Prigozhina E.L., Egolina N.A.* Transplantable ascitic ovary tumour of the rat. Problems in Oncology. 1962; 8: 29–36. (in Russian)].

8. *Klaver Y.L., Hendriks T., Lomme R.M., Rutten H.J., Bleichrodt R.P., de Hingh I.H.* Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis in an experimental model. Br J Surg. 2010 Dec; 97(12): 1874–80. doi: 10.1002/bjs.7249.

9. *Schoenfeld D.A., Richter J.R.* Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics. 1982 Mar; 38(1): 163–70.

10. *Goodman M.D., McPartland S., Detelich D., Saif M.W.* Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. J Gastrointest Oncol. 2016 Feb; 7(1): 45–57. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.111.

11. *Sugarbaker P.H., Graves T., DeBruijn E.A., Cunliffe W.J., Mullins R.E., Hull W.E., Oliff L., Schlag P.* Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. Cancer Res. 1990 Sep; 50(18): 5790–4.

12. *González-Moreno S., González-Bayón L.A., Ortega-Pérez G.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. World J Gastrointest Oncol. 2010 Feb; 2(2): 68–75. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.68.

13. *McCabe-Lankford E., Peterson M., McCarthy B., Brown A.J., Terry B., Galarza-Paez L., Levi-Polyachenko N.* Murine Models of Intraperitoneal Perfusion for Disseminated Colorectal Cancer. J Surg Res. 2019 Jan; 233: 310-322. doi: 10.1016/j.jss.2018.07.063.

14. *Harris S.J., Brown J., Lopez J., Yap T.A.* Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. Cancer Biol Med. 2016 Jun; 13(2): 171–93. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0015.

15. *Zunino B., Rubio-Patiño C., Villa E., Meynet O., Proics E., Cornille A., Pommier S., Mondragón L., Chiche J., Bereder J.M., Carles M., Ricci J.E.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90. Oncogene. 2016 Jan; 35(2): 261–8. doi: 10.1038/onc.2015.82.

16. *Skitzki J.J., Repasky E.A., Evans S.S.* Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. Curr Opin Investig Drugs. 2009 Jun; 10(6): 550–8.

Поступила/Received 20.11.2020
Принята в печать/Accepted 13.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Муразов Ярослав Геннадьевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: yaroslav84@yandex.ru. SPIN-код (РИНЦ): 2770-5375. Author ID (Scopus): 53863794000. ORCID: 0000-0002-6573-3112.

Семенов Александр Леонидович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 4301-8679. Researcher ID (WOS): S-1484-2016. Author ID (Scopus): 16307589600. ORCID: 0000-0002-5190-0629.

Сенчик Константин Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4851-5894. Author ID (Scopus): 55458924100, ORCID: 0000-0002-1341-2085.

Нюганен Анна Олеговна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 2357-6059. ORCID: 0000-0003-2685-5093.

Артемьева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 5760-5463. Author ID (Scopus): 46760987700. ORCID: 0000-0002-2948-397X.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 9445-9473. Researcher ID (WOS): K-1954-2017. Author ID (Scopus): 54995489300. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

ВКЛАД АВТОРОВ

Муразов Ярослав Геннадьевич: разработка дизайна исследования, выполнение исследования, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи.

Семенов Александр Леонидович: выполнение исследования, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи.

Сенчик Константин Юрьевич: сборка перфузионного контура, редактирование текста статьи.

Нюганен Анна Олеговна: подготовка и гистологическое исследование аутопсийного материала, написание и редактирование текста статьи.

Артемьева Анна Сергеевна: гистологическое исследование аутопсийного материала, редактирование текста статьи.

Беляев Алексей Михайлович: критические замечания, редактирование текста статьи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yaroslav G. Murazov, PhD, Laboratory of Cancer Chemoprevention and Pharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). E-mail: yaroslav84@yandex.ru. SPIN-code: 2770-5375. Author ID (Scopus): 53863794000. ORCID: 0000-0002-6573-3112.
Alexandr L. Semenov, MD, PhD, Senior Researcher, Carcinogenesis Laboratory, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). SPIN-код (РИНЦ): 4301-8679. Researcher ID (WOS): S-1484-2016. Author ID (Scopus): 16307589600. ORCID: 0000-0002-5190-0629.
Konstantin Yu. Senchik, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Soft Tissues and Bones, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). SPIN-код: 4851-5894. Author ID (Scopus): 55458924100. ORCID: 0000-0002-1341-2085.
Anna O. Nyuganen, MD, Pathologist, Pathology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). SPIN-код (РИНЦ): 2357-6059. ORCID: 0000-0003-2685-5093.
Anna S. Artemyeva, MD, PhD, Head of Pathology Department, Head of Tumor Morphology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). SPIN-код (РИНЦ): 5760-5463. Author ID (Scopus): 46760987700. ORCID: 0000-0002-2948-397X.
Alexey M. Belyaev, MD, DSc, Director of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). SPIN-код (РИНЦ): 9445-9473. Researcher ID (WOS): K-1954-2017. Author ID (Scopus): 54995489300. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yaroslav G. Murazov: study design, experimental data collection, results processing, writing and editing of the manuscript.
Alexandr L. Semenov: experimental data collecting, results processing, writing and editing of the manuscript.
Konstantin Yu. Senchik: assembling the perfusion circuit, editing of the manuscript.
Anna O. Niuganen: processing and histological examination of autopsy material, writing and editing of the manuscript.
Anna S. Artemyeva: histological examination of autopsy material, editing of the manuscript.
Alexey M. Belyaev: critical revision of the article, editing of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95
УДК 616.714-006.04-089.844

Для цитирования: *Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.А., Гельфанд И.М., Орлова И.В., Ахундов А.А.* Микрохирургическая реконструкция основания черепа и средней зоны лица после орбито-максиллярных резекций по поводу злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 88–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95

For citation: *Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.A., Gelfand I.M., Orlova I.V., Akhundov A.A.* Microsurgical reconstruction of the skull base and midface after orbitomaxillary resections for malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 88–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-88-95

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА И СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА ПОСЛЕ ОРБИТО-МАКСИЛЛЯРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

М.В. Болотин[1], А.М. Мудунов[2], В.А. Соболевский[1], И.М. Гельфанд[1], И.В. Орлова[1], А.А. Ахундов[1]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23[1]
Клинический госпиталь «Лапино», Московская обл., Россия[2]
Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111[2]

Аннотация

Введение. Орбито-максиллярная резекция подразумевает под собой экзентерацию содержимого орбиты с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок. Основными задачами реконструкции являются: пластика мягкотканого дефекта и дефекта костных структур, тампонада полости орбиты и/или ее подготовка для дальнейшего глазного протезирования, реконструкция дефекта основания черепа. **Цель исследования** – представить непосредственные результаты орбито-максиллярных резекций у больных с обширными злокачественными новообразованиями средней зоны лица. **Материал и методы.** В отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2014 по 2020 г. под наблюдением находилось 6 пациентов. Во всех случаях дефект носил комбинированный характер. Для устранения дефекта, образовавшегося после резекции костных структур (верхняя челюсть, лобная, носовая кости) и кожных покровов в 3 (50%) случаях использован кожно-мышечный ALT-лоскут, в 3 (50 %) – кожно-фасциальный лучевой лоскут. **Результаты.** Эстетический результат оценен у 6 больных. Во всех наблюдениях получен удовлетворительный результат. Ни у одного пациента, которому была выполнена резекция твердой мозговой оболочки с последующей пластикой, не отмечалось явлений ликвореи в послеоперационном периоде. **Заключение.** Выбор лоскута при орбито-максиллярной резекции зависит от объема дефекта. При небольшом объеме дефекта (до 70 см^3) реконструкция может быть выполнена лучевым кожно-фасциальным лоскутом. При объеме дефекта более 71 см^3 методом выбора является реконструкция с использованием кожно-мышечного ALT-лоскута.

Ключевые слова: злокачественные новообразования средней зоны лица и основания черепа, орбито-максиллярные резекции, микрохирургическая реконструкция.

Болотин Михаил Викторович, bolotin1980@mail.ru.

MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF THE SKULL BASE AND MIDFACE AFTER ORBITOMAXILLARY RESECTIONS FOR MALIGNANT TUMORS

M.V. Bolotin[1], A.M. Mudunov[2], V.A. Sobolevsky[1], I.M. Gelfand[1], I.V. Orlova[1], A.A. Akhundov[1]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia[1]
23, Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia[1]
Clinical Hospital «Lapino», Moscow region, Russia[2]
111, Uspenskoye shosse, Lapino, Odintsovky district, Moscow region, Russia[2]

Abstract

Background. Orbitomaxillary resection includes exenteration of the orbital contents with resection of the inferior orbital and medial walls. The main goals are: reconstruction of soft tissue and bone structure defects, tamponade of the orbital cavity and/or its preparation for further ocular prosthetics, and reconstruction of the skull base defect. **The purpose of the study** to present the immediate results of orbitomaxillary resections in patients with malignant neoplasms of the skull base and midface. **Material and Methods.** Between 2014 and 2020, 6 patients who previously underwent surgery for primary cancer (n=3) and recurrent cancer (n=3) were treated at the Head and Neck Cancer Department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. To reconstruct defects after resection of bone structures (maxilla, frontal and nasal bones) and skin, a musculocutaneous ALT-flap was used in 3 (50 %) cases and a fascial skin radial flap in 3 (50 %) cases. **Results.** The aesthetic result was assessed in 6 patients. In all cases, a satisfactory result was obtained. None of the patients who underwent resection of the dura mater followed by reconstruction had no symptoms of liquorrhea in the postoperative period**. Conclusion.** Flap selection depends on the defect size. In cases with a small defect size (up to 70 cm^3), reconstruction with the radial fascial skin flap can be performed. If the defect size is more than 71 cm^3, reconstruction with musculocutaneous ALT flap can be the method of choice.

Key words: malignant tumors of the skull base and midface, orbitomaxillary resections. microsurgical reconstruction.

Введение

Орбито-максиллярная резекция подразумевает под собой экзентерацию содержимого орбиты с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок. Кроме того, в блок удаляемых тканей могут включаться часть латеральной стенки орбиты, фрагмент скуловой кости, кожа и мягкие ткани лба, носа, щечной и скуловой области, кости переднего основания черепа (лобная, клетки решетчатого лабиринта), фрагмент твердой мозговой оболочки [1–3]. Наиболее частое показание к таким операциям – местнораспространенные злокачественные опухоли кожи лица (плоскоклеточный или базально-клеточный рак кожи), полости носа и придаточных пазух, слезной железы.

Орбита с ее содержимым, а также окружающие мягкие ткани представляют собой одну из важнейших эстетических зон лица. Применение съемных эктопротезов долгое время оставалось основным методом устранения подобных дефектов, в этом случае современные компьютерные технологии позволяют очень точно подобрать цвет и текстуру. Однако далеко не всегда удается получить удовлетворительные эстетические результаты, что связано с такими проблемами, как отсутствие движения «глазного яблока и век», необходимость частой коррекции, регулярный уход за послеоперационной полостью. При обширных резекциях съемные эктопротезы бывают достаточно громоздки и требуют дополнительной фиксации в соседние костные структуры, что бывает проблематично, особенно если больные получили радикальный курс лучевой терапии. Рубцовая контрактура окружающих мягких тканей может приводить к смещению вниз брови или, наоборот, смещению кверху и деформации щеки, верхней губы. В случае резекции костей основания черепа или участка твердой мозговой оболочки необходимо применение перемещенных мышечных лоскутов (височный, септальный) для профилактики развития назальной ликвореи и восходящей инфекции. С развитием микрохирургической техники все большую популярность набирают методики реконструкции свободными лоскутами. Основными задачами реконструктивного этапа является устранение мягкотканого дефекта и дефекта костных структур, тампонада полости орбиты и/или ее подготовка для возможного глазного протезирования, реконструкция основания черепа. Для этой цели могут быть использованы как мягкотканые кожно-фасциальные или кожно-мышечные лоскуты, так и лоскуты, содержащие в своем составе реваскулярзированную кость [1, 4–12].

При ограниченных дефектах основания черепа реконструкция может заключаться только

в восстановлении твердой мозговой оболочки. Простой линейный дефект обычно восстанавливается путем наложения швов, непрерывного или узловых. Также небольшие дефекты могут быть устранены путем перемещения апоневротического или мышечно-апоневротического лоскута на питающей ножке [1, 11–14]. Стоит отметить, что при больших комбинированных дефектах с вовлечением кожи, костных структур и твердой мозговой оболочки попытка выполнить пластику местными или регионарными лоскутами в 90 % случаев приводит к осложнениям [15]. Реконструктивные операции с использованием свободных лоскутов позволяют выполнять радикальные операции, обеспечивают быстрое восстановление и снижают частоту осложнений до 13,5–48,8 % [1, 2, 16, 17], в отличие от регионарных лоскутов. В онкохирургии головы и шеи применение аутотрансплантатов на микрососудистых анастомозах является в ряде случаев методом выбора. Функциональные и косметические результаты превосходят традиционные методы реконструкции [2, 3, 18].

Выбор метода реконструкции зависит от объема и локализации дефекта, возраста и общего состояния пациента, опыта и предпочтения хирурга. По данным зарубежной литературы, в качестве пластического материала для закрытия дефектов после удаления злокачественных новообразований наиболее часто используют следующие лоскуты: лучевой, малоберцовый, лоскут с включением прямых мышц живота (TRAM), широчайшую мышцу спины, химерный аутотрансплантат с включением угла лопатки, малоберцовый трансплантат, гребень подвздошной кости, передне-боковой лоскут бедра (ALT), висцеральные лоскуты [18, 19].

Впервые применение свободного лоскута с включением большого сальника на микрососудистых анастомозах для пластики дефекта мягких тканей волосистой части головы было описано в 1971 г. [20]. С этого времени свободные лоскуты успешно применяются для реконструкции дефектов основания черепа после орбито-максиллярных резекций, выполненных по поводу злокачественных новообразований [21–26]. В настоящее время чаще для пластики применяются следующие виды лоскутов: лучевой, с включением широчайшей мышцы спины, TRAM; лопаточный, ALT [27]. Основными критериями для выбора данных лоскутов являлись: достаточный объем, подходящая текстура кожной площадки, наличие различных видов тканей на одной сосудистой ножке, небольшая травма донорской зоны [28].

Авторами из отделения черепно-лицевой хирургии университета Рима с 2000 по 2004 г. у 11 пациентов после краниофациальных резекций выполнена реконструкция с применением 13 свободных аутотрансплантатов. Среди мягкотканых лоскутов наиболее часто (n=7) использовался TRAM – лоскут. Тотальный некроз отмечен в 2 случаях. Повторная реконструкция выполнена с использованием лучевого лоскута и лоскута с включением широчайшей мышцы спины. Среди лоскутов, содержащих в своем составе реваскуляризированную кость, во всех наблюдениях (n=2) использовался малоберцовый аутотрансплантат. В 1 случае отмечен частичный некроз кости, связанный со сложным моделированием (4 фрагмента). Выполнена повторная реконструкция мышечно-кожным химерным аутотрансплантатом с включением угла лопатки. При оценке функциональных и эстетических результатов неудовлетворительный результат получен в 2 случаях использования мягкотканых лоскутов. С целью восстановления челюстно-лицевого комплекса повторно была выполнена пластика с применением малоберцового аутотрансплантата, что позволило добиться желаемого результата. В остальных 7 случаях получен удовлетворительный функциональный и эстетический результат [29, 30].

Авторами из Онкологического центра M.D. Anderson с 1988 по 1992 г. выполнено 54 реконструктивные операции, после резекций злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух носа, волосистой части головы. Как и в предыдущем исследовании, наиболее часто использовались мягкотканые лоскуты (n=46). Тотальный некроз лоскута отмечен у 2 пациентов. В 2 случаях выполнены экстренные оперативные вмешательства в связи с клиникой венозного тромбоза в раннем послеоперационном периоде. Выполнено повторное формирование микроанастамозов. В дальнейшем отмечено заживление раны без осложнений. Из 52 успешно выполненных микрохирургических операций значимые осложнения возникли в 7 (13,5 %) случаях. Ликворея в послеоперационном периоде отмечена у 2 пациентов. Летальных исходов в послеоперационном периоде не отмечалось. За период наблюдения 13 (26 %) пациентов умерли от прогрессирования и 5 (10 %) от других причин. Хороший косметический результат был получен у 45 (86,5 %) пациентов, неудовлетворительный результат – у 1 (2 %) больного, что было связано с развитием риностомы, ему потребовалась отстроченная реконструкция. В 4 (8 %) случаях в связи с частичным некрозом аутотрансплантата получен удовлетворительный косметический результат [31–36].

Включение в состав лоскута реваскуляризированной кости позволяет выполнить реконструкцию утраченных костных структур (нижнеглазничая, латеральная стенка орбиты, передняя стенка гайморовой пазухи), более точно восстановить контур лица, создать костную опору и предотвратить западение мягких тканей средней зоны лица. D. Chepena et al. [37] при дефектах нижнеглазничной стенки протяженностью не более 30 % использовали лучевой кожно-костно-фасциальный лоскут у 7 больных, при более распространенных

дефектах – лоскут с включением угла лопатки у 6 больных. Мягкотканый компонент лоскута использовался для тампонады полости орбиты и устранения дефекта мягких тканей. Ни в одном наблюдении не отмечено тотального некроза трансплантата. В 3 случаях на 1-е сут после операции наблюдались признаки венозного тромбоза, что потребовало экстренного вмешательства и повторного формирования анастомозов. Отдаленные результаты оценены у 10 больных, из них хороший эстетический результат получен у 4, удовлетворительный – у 5, плохой – у 1 больного.

Цель исследования – представить непосредственные результаты орбито-максиллярных резекций у больных с обширными злокачественными новообразованиями средней зоны лица.

Материал и методы

В отделении опухолей головы и шеи ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2014 по 2020 г. под наблюдением находилось 6 пациентов. По поводу первичного опухолевого процесса оперативное вмешательство выполнено 3 (50 %) пациентам, по поводу рецидива после проведенного комбинированного или химиолучевого лечения – 3 (50 %). Во всех случаях дефект носил комбинированный характер и включал в себя:

– тотальный дефект верхней челюсти + экзентерация орбиты (тип 4, Brown et al.) + мягкие ткани щечной, скуловой области, верхней губы – 1 больной;

– экзентерация орбиты с резекцией лобной кости, экзентерация клеток решетчатого лабиринта + твердая мозговая оболочка + нижнеглазничная медиальная и передняя стенки верхней челюсти (тип 5, Brown et al.; тип IV, Cordeiro et al.) + кожа щечной, скуловой лобной областей – 4 пациента;

– экзентерация орбиты с резекцией лобной кости + нижнеглазничная, медиальная и передняя стенки верхней челюсти (тип 5, Brown et al.; тип IV, Cordeiro et al.) – 1 пациент.

Для устранения дефекта после резекции костных структур (верхняя челюсть, лобная, носовая кости) и кожных покровов в 3 случаях использован кожно-мышечный ALT-лоскут, в 3 – кожно-фасциальный лучевой лоскут. При резекции участка твердой мозговой оболочки (n=4, 67 %) выполнялась пластика при помощи фрагмента fascia lata, которая укладывалась в два слоя интрадурально и экстрадурально. Дополнительно с целью профилактики развития назальной ликвореи зона резекции укрывалась пластиной тахакомба и гемостатическим клеем Evicel. Пластика переднего основания черепа, его изоляция от инфицированных полости носа и носоглотки осуществлялась при помощи перемещенной височной мышцы, объема которой во всех случаях было достаточно как для закрытия дефекта основания черепа, так и для тампонады полости, образующейся после экзентерации орбиты с резекцией верхней челюсти. Предоперационное компьютерное 3D моделирование выполнено 6 пациентам.

Результаты и обсуждение

Для сравнительной оценки мы определили объем дефекта. Средней объем дефекта составил 88,75 см^3 (диапазон от 67,73 см^3 до 120,80 см^3). В зависимости от объема выделены 2 группы дефектов. Ограниченные орбитосинуальные резекции (группа 1) – дефекты объемом до 70 см^3 (рис. 1) после экзентерации содержимого глазницы с резекцией нижнеглазничной, медиальной стенки верхней челюсти и/или верхней стенки орбиты – 3 пациента (рис. 2, 3). Для реконструкции во всех наблюдениях использовался лучевой кожно-фасциальный лоскут (рис. 4). Дефекты объемом более 71 см^3 (группа 2) наблюдались у 2 пациентов после краниофациальной резекции (рис. 5), у 1 пациента – после тотальной максиллэктомии с экзентерацией орбиты (рис. 6–8). Для реконструкции дефектов в группе 2 использовался кожно-мышечный ALT-лоскут. Эстетический результат оценен у 6 больных. Во всех наблюдениях получен удовлетворительный результат. Ни у одного пациента, которому была выполнена резекция твердой мозговой оболочки с последующей пластикой, не отмечалось послеоперационной ликвореи.

Орбито-максиллярная резекция подразумевает под собой экзентерацию содержимого орбиты с резекцией нижнеглазничной, медиальной и передней стенок верхней челюсти или тотальной максиллэктомией. Кроме того, в блок удаляемых тканей могут включаться часть латеральной стенки орбиты, фрагмент скуловой кости, кожа и мягкие ткани лба, носа, щечной и скуловой области, кости переднего основания черепа (лобная, клетки решетчатого лабиринта), фрагмент твердой мозговой оболочки. Основными задачами реконструкции являются пластика мягкотканого дефекта и дефекта костных структур; тампонада полости орбиты и/или ее подготовка для возможного глазного протезирования; устранение дефекта основания черепа.

Местные и регионарные лоскуты имеют недостаточный объем тканей и маленькую дугу ротации. Применение свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах позволило решить все эти проблемы и закрыть дефект любого размера. В обзоре литературы мы выделили несколько лоскутов, чаще всего используемых для реконструктивных операций на основании черепа. Лучевой лоскут успешно применяется при резекции передней черепной ямки с вовлечением решетчатой пластинки и крыловидной площадки [30]. Лоскут с включением широчайшей мышцы спины позволяет получить большой объем мягких тканей, достаточный для закрытия дефектов большого объема, крупный диаметр сосудов 3 мм,

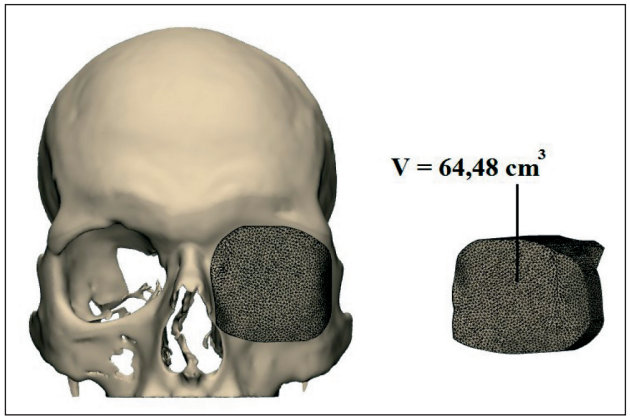


Рис. 1. Ограниченная орбито-синуальная резекция левой верхней челюсти. Общий объем дефекта 64,48 см^3
Fig. 1. Limited orbitosinual resection of the left maxilla. Total defect size is 64.48 cm^3



Рис. 2. Внешний вид пациента с диагнозом: Плоскоклеточный рак слизистой оболочки левой лобной пазухи T3N0M0 стадии
Fig. 2. Appearance of the patient with squamous cell carcinoma of the left frontal sinus mucosa, grade T3N0M0



Рис. 3. Вид раны после краниофациальной резекции с экзентерацией орбиты, клеток решетчатого лабиринта, резекцией верхней челюсти (тип Brown V), кожи лобной, щечной, скуловой областей
Fig. 3. View of the wound after craniofacial resection with exenteration of the orbit, ethmoid labyrinth cells, resection of the maxilla (type Brown V), skin of the frontal, buccal, and zygomatic regions



Рис. 4. Внешний вид пациента спустя 2 нед после оперативного лечения
Fig. 4. Patient's appearance 2 weeks after surgery

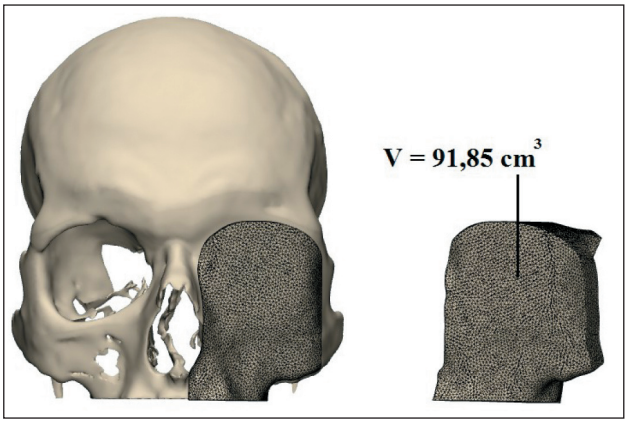


Рис. 5. Тотальная максиллэктомия с экзентерацией левой орбиты. Общий объем дефекта 91,85 см^3
Fig. 5. Total maxillectomy with exenteration of the left orbit. The total defect size is 91,85 cm^3



Рис. 6. Внешний вид пациента с диагнозом: Плоскоклеточный рак слизистой оболочки правой лобной пазухи. Состояние после комплексного лечения, таргетной терапии, иммунотерапии. Рецидив
Fig. 6. Appearance of the patient with squamous cell carcinoma of the mucous membrane of the right frontal sinus. Condition after complex treatment, targeted therapy, immunotherapy. Recurrence



Рис. 7. Вид раны после краниофациальной резекции с экзентерацией орбиты, клеток решетчатого лабиринта, резекцией верхней челюсти (тип Brown V), кожи лобной, щечной, скуловой областей. Определяется инфильтрация участка твердой мозговой оболочки
Fig. 7. View of the wound after craniofacial resection with exenteration of the orbit, ethmoid labyrinth cells, resection of the upper jaw (type Brown V), skin of the frontal, buccal, and zygomatic regions. Infiltration of the dura mater is observed



Рис. 9. Внешний вид пациента спустя 2 нед (А) и 1 год (Б) после оперативного лечения
Fig. 9. Appearance of the patient 2 weeks (A) and 1 year (B) after surgery

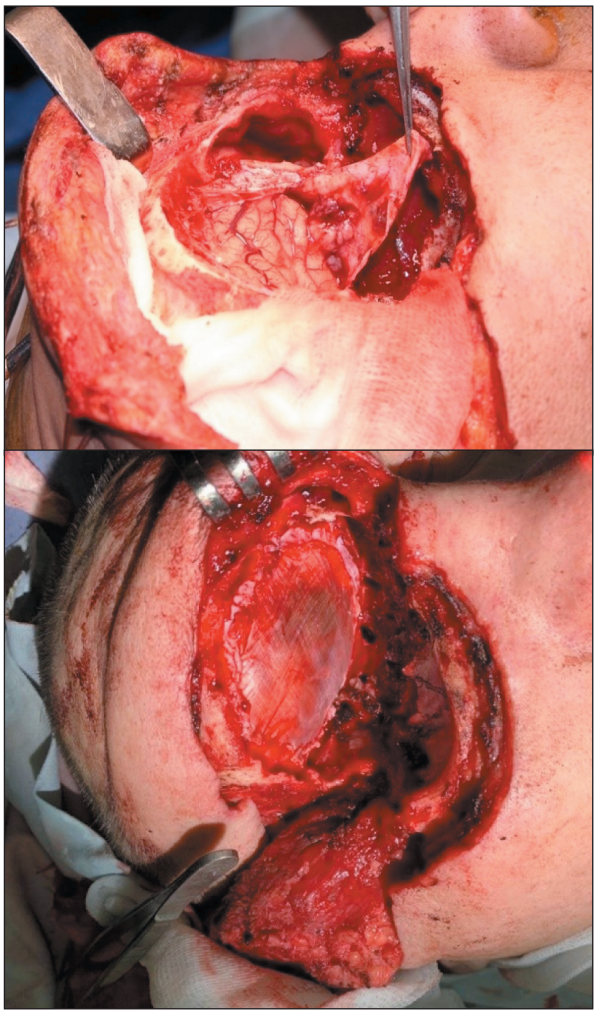


Рис. 8. Окончательный вид раны после резекции участка твердой мозговой оболочки и пластики фрагментом fascia lata
Fig. 8. The final view of the wound after resection of the dura mater and plasty with a fragment of fascia lata

длинную сосудистую ножку. Недостатком лоскута является невозможность забора одновременно с операцией на первичном очаге.

TRAM-лоскут имеет преимущества за счет толстого мышечного слоя, кроме того, при необходимости лоскут можно забрать с широкой кожной площадкой. Глубокие нижние надчревные сосуды и ветки внутренней подвздошной артерии составляют сосудистую ножку лоскута. Среди основных преимуществ необходимо отметить большой диаметр сосудистой ножки, возможность забора лоскута одновременно с удалением первичного очага. Недостатком лоскута является небольшая длина сосудистой ножки (5–7 мм) и возможность образования вентральных грыж в связи со слабостью передней брюшной стенки [1] в послеоперационном периоде.

Заключение

Таким образом, выбор лоскута при орбитомаксиллярной резекции зависит от объема дефекта. При небольшом объеме дефекта (до 70 см^3) реконструкция может быть выполнена лучевым кожно-фасциальным лоскутом. При объеме дефекта более 71 см^3 методом выбора является реконструкция с использованием кожно-мышечного ALT-лоскута. При резекции твердой мозговой оболочки на первом этапе необходимо выполнить ее пластику для профилактики назальной ликвореи и последующего развития восходящей инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Valentini V., Fabiani F., Nicolai G., Torroni A., Gennaro P., Marianetti T.M., Iannetti G.* Use of Microvascular Free Flaps in the Reconstruction of the Anterior and Middle Skull Base. J Craniofac Surg. 2006; 17(4): 790–6. doi:10.1097/00001665-200607000-00035.

2. *Черекаев В.А., Кадашева А.Б., Гольбин Д.А., Белов А.И., Козлов А.В., Решетов И.В., Ласунин Н.В., Спирин Д.С.* Хирургия опухолей основания черепа, распространяющихся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки: история и современное состояние диагностики и подходов к хирургическому лечению. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2013; 77(5): 3–15. [*Cherekaev V.A., Kadasheva A.B., Golbin D.A., Belov A.I., Kozlov A.V., Reshetov I.V., Lasunin N.V., Spirin D.S.* Surgery of tumors of the skull base spreading into the orbit, paranasal sinuses, nasal cavity, pterygopalatine and infratemporal fossa: history and current state of diagnosis and approaches to surgical treatment. Questions of Neurosurgery named by N.N. Burdenko. 2013; 77(5): 3–15. (in Russian)].

3. *Чеботарев С.Я., Мирзаян Г.Р., Белов И.Ю., Примак Н.А., Гуляев Д.А.* Устранение дефектов основания черепа и средней зоны лица после хирургического лечения распространённых краниомаксиллярных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(4): 62–69. [*Chebotarev S.Y., Mirzayan G.R., Belov I.Yu., Primak N.A., Gulyaev D.A.* Correction the skull base and midface defects after surgical treatment of the widespread cranio-maxillary tumors. Siberian journal of oncology. 2016; 15(4): 62–9. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-62-69.

4. *Shah J.P., Snehal G., Singh P.B., Решетов И.В.* Хирургия и онкология головы и шеи. М., 2017. 480 с. [*Shah J.P., Snehal G., Singh P.B., Reshetov I.V.* Surgery and oncology of the head and neck. Moscow, 2017. 480 p. (in Russian)].

5. *Smith R.R., Klopp C.T., Williams J.M.* Surgical treatment of cancer of the frontal sinus and adjacent areas. Cancer. 1954 Sep; 7(5): 991–4.

6. *Ganly I., Patel S.G., Singh B., Kraus D.H., Bridger P.G., Cantu G., Cheesman A., De Sa G., Donald P., Fliss D.M., Gullane P., Janecka I., Kamata S.E., Kowalski L.P., Levine P.A., Medina Dos Santos L.R., Pradhan S., Schramm V., Snyderman C., Wei W.I., Shah J.P.* Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. Head Neck. 2005 Jul; 27(7): 575–84. doi: 10.1002/hed.20165.

7. *Nicolai P., Battaglia P., Bignami M., Bolzoni Villaret A., Delù G., Khrais T., Lombardi D., Castelnuovo P.* Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. Am J Rhinol. 2008 May-Jun; 22(3): 308–16. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3170.

8. *Hanna E., DeMonte F., Ibrahim S., Roberts D., Levine N., Kupferman M.* Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Dec; 135(12): 1219–24. doi: 10.1001/archoto.2009.173.

9. *Lund V.J., Wei W.I.* Endoscopic surgery for malignant sinonasal tumours: an eighteen year experience. Rhinology. 2015 Sep; 53(3): 204–11.

10. *Roxbury C.R., Ishii M., Richmon J.D., Blitz A.M., Reh D.D., Gallia G.L.* Endonasal endoscopic surgery in the management of sinonasal and anterior skull base malignancies. Head Neck Pathol. 2016 Mar; 10(1): 13–22.

11. *De Alencastro L.F., De Alencastro L.C., Martins C., Lodetti A., Cardoso A.C.C., Faria M., Inoue K., Osawa S., Rhoton A.L.* Transmaxillary endscopic approach to contralateral parasellar lesions. Transnasal endoscopic skull base and brain surgery: Tips and pearls. New York: Thieme; 2011. 314 p.

12. *Jones N.F., Sekhar L.N., Schramm V.L.* Free rectus abdominis muscle flap reconstruction of the middle and posterior cranial base. Plast Reconstr Surg. 1986 Oct; 78(4): 471–9. doi: 10.1097/00006534-198610000-00005.

13. *Westbury G., Wilson J.S., Richardson A.* Combined craniofacial resection for malignant disease. Am J Surg. 1975 Oct; 130(4): 463–9. doi: 10.1016/0002-9610(75)90485-7.

14. *Sartoris A., Cortesina G., Busca G.P., Pia F., Giordano C., Bussi M., Amasio E., Pisani P.* La resezione cranio-facciale anteriore nel trattamento dei tumori maligni rino-sinusali ad estensione endocranica. Acta Otorhinolaryngologica Italica. 1991; 11(3): 317–327.

15. *Wornom I.L., Neifeld J.P., Mehrhof A.I., Young H.F., Chinchilli V.M.* Closure of craniofacial defects after cancer resection. Am J Surg. 1991; 162: 408–11.

16. *Miller M.J., Schusterman M.A., Reece G.P., Kroll S.S.* Microvascular Craniofacial Reconstruction in Cancer Patients. Ann Surg Oncol. 1995; 2(2): 145–50.

17. *Calle A.R., Díaz R.G., Rodríguez I.Z., García A.F., Aniceto G.S.* Free flaps in skull base reconstruction. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 Oct; 42(10). doi: 10.1016/j.ijom.2013.07.415.

18. *Disa J.J., Pusic A.L., Hidalgo D.H., Cordeiro P.G.* Simplifying microvascular head and neck reconstruction: a rational approach to donor site selection. Ann Plast Surg. 2001; 47(4): 385–9. doi: 10.1097/00000637-200110000-00004.

19. *Jones N.F., Johnson J.T., Shestak K.C., Myers E.N., Swartz W.M.* Microsurgical reconstruction of the head and neck: interdisciplinary collaboration between head and neck surgeons and plastic surgeons in 305 cases. Ann Plast Surg. 1996 Jan; 36(1): 37–43. doi: 10.1097/00000637-199601000-00008.

20. *McLean D.H., Buncke H.J. Jr.* Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. Plast Reconstr Surg. 1972 Mar; 49(3): 268–74. doi: 10.1097/00006534-197203000-00005.

21. *Sartoris A., Cortesina G., Busca G.P., Pia F., Giordano C., Bussi M., Amasio E., Pisani P.* (1991). La resezione cranio-facciale anteriore nel trattamento dei tumori maligni rino-sinusali ad estensione endocranica. Acta Otorhinolaryngologica Italica. 1991; 11(3): 317–327.

22. *Cantu` G., Solero C.L., Pizzi N., Salvatory P., Mattavelli F.* La ricostruzione della base cranica dopo resezione cranio facciale anteriore. Giorn Pat Chir Cr Fa. 1996; 2: 149–54.

23. *Cantù G., Solero C.L., Pizzi N., Nardo L., Mattavelli F.* Skull base reconstruction after anterior craniofacial resection. J Craniomaxillofac Surg. 1999 Aug; 27(4): 228–34. doi: 10.1016/s1010-5182(99)80034-1.

24. *Eufinger H., Wehmöller M., Scholz M., Harders A., Machtens E.* Reconstruction of an extreme frontal and frontobasal defect by microvascular tissue transfer and a prefabricated titanium implant. Plast Reconstr Surg. 1999; 104(1): 198–203.

25. *Schuller D.R., Goodman J.H., Miller C.A.* Reconstruction of the skull base. Laryngoscope. 1984; 94: 1359–64.

26. *Disa J.J., Rodriguez V.M., Cordeiro P.G.* Reconstruction of lateral skull base oncological defects: the role of free tissue transfer. Ann Plast Surg. 1998 Dec; 41(6): 633–9. doi: 10.1097/00000637-199812000-00009.

27. *Cantu` G., Solero C.L., Pizzi N., Salvatory P., Mattavelli F.* La ricostruzione della base cranica dopo resezione cranio facciale anteriore. Giorn Pat Chir Cr Fa. 1996; 2: 149–54.

28. *Demirkan F., Chen H.C., Wei F.C., Chen H.H., Jung S.G., Hau S.P., Liao C.T.* The versatile anterolateral thigh flap: a musculocutaneous flap in disguise in head and neck reconstruction. Br J Plast Surg. 2000 Jan; 53(1): 30–6. doi: 10.1054/bjps.1999.3250.

29. *Besteiro J.M., Aki F.E., Ferreira M.C., Medina L.R., Cernea C.* Free flap reconstruction of tumors involving the cranial base. Microsurgery. 1994; 15(1): 9–13. doi: 10.1002/micr.1920150105.

30. *Arden R.L., Mathog R.H., Thomas L.M.* Temporalis muscle-galea flap in craniofacial reconstruction. Laryngoscope. 1987 Nov; 97(11): 1336–42. doi: 10.1288/00005537-198711000-00017.

31. *Janecka I.P., Sekhar L.N.* Surgical management of cranial base tumors: a report on 91 patients. Oncology (Williston Park). 1989 Mar; 3(3): 69–74.

32. *Smith R.R., Klopp C.T., Williams J.M.* Surgical treatment of cancer of the frontal sinus and adjacent areas. Cancer. 1954 Sep; 7(5): 991–4.

33. *Ketcham A.S., Wilkins R.H., Vanburen J.M., Smith R.R.* A combined intracranial facial approach to the paranasal sinuses. Am J Surg. 1963 Nov; 106(5): 698–703. doi: 10.1016/0002-9610(63)90387-8.

34. *Terz J.J., Young H.F., Lawrence W. Jr.* Combined craniofacial resection for locally advanced carcinoma of the head and neck II. Carcinoma of the paranasal sinuses. Am J Surg. 1980 Nov; 140(5): 618–24. doi: 10.1016/0002-9610(80)90043-4.

35. *Westbury G., Wilson J.S., Richardson A.* Combined craniofacial resection for malignant disease. Am J Surg. 1975 Oct; 130(4): 463–9. doi: 10.1016/0002-9610(75)90485-7.

36. *De Alencastro L.F., De Alencastro L.C., Martins C., Lodetti A., Cardoso A.C.C., Faria M., Inoue K., Osawa S., Rhoton A.L.* Transmaxillary endscopic approach to contralateral parasellar lesions. Transnasal endoscopic skull base and brain surgery: Tips and pearls. New York: Thieme; 2011. 314 p.

37. *Chepeha D.B., Wang S.J., Marentette L.J., Bradford C.R., Boyd C.M., Prince M.E., Teknos T.N.* Restoration of the orbital aesthetic subunit in complex midface defects. Laryngoscope. 2004 Oct; 114(10): 1706–13. doi: 10.1097/00005537-200410000-00006.

Поступила/Received 17.06.2021
Принята в печать/Accepted 01.07.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотин Михаил Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: bolotin1980@mail.ru. SPIN-код: 6105-5486. ORCID: 0000-0001-7534-6565.
Мудунов Али Мурадович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, Клинический госпиталь «Лапино» (Московская область, Россия). SPIN-код: 3516-6616. ORCID: 0000 0003 1255 5700.
Соболевский Василий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3668-0741.
Гельфанд Игорь Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7641-2039. ORCID: 0000-0002-4496-6128.
Орлова Ирина Владиславовна, ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6893-5113. ORCID: 0000-0003-1578-3450.
Ахундов Азер Алиевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8895-9447. ORCID: 0000-0002-9543-990X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Болотин Михаил Викторович: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Мудунов Али Мурадович: обзор публикаций по теме статьи.
Соболевский Василий Иванович: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Гельфанд Игорь Михайлович: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Орлова Ирина Владиславовна: обзор публикаций по теме статьи.
Ахундов Азер Алиевич: обзор публикаций по теме статьи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail V. Bolotin, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: bolotin1980@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7534-6565.
Ali M. Mudunov, MD, DSc, Head of the Department, Clinical Hospital «Lapino» (Moscow region, Russia). ORCID: 0000 0003 1255 5700.
Vasily I. Sobolevsky, MD, DSc, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3668-0741.
Igor M. Gelfand, MD, PhD, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4496-6128.
Irina V. Orlova, MD, Resident, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1578-3450.
Azer A. Akhundov, MD, DSc, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9543-990X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Mikhail V. Bolotin: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Ali M. Mudunov: review of publications on the topic of the article.
Vasily I. Sobolevsky: review of publications on the topic of the article, writing of the text of the article.
Igor M. Gelfand: review of publications on the topic of the article, writing of the text of the article.
Irina V. Orlova: a review of publications on the topic of the article.
Azer A. Akhundov: review of publications on the topic of the article.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-96-103
УДК: 618.19-006.6-08:616.8

Для цитирования: *Важенин А.В., Циринг Д.А., Мирончeнко М.Н., Пономарева И.В., Евстафеева Е.А.* Рак молочной железы: роль психологической помощи в эффективности лечения. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 96–103. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-96-103
For citation: *Vazhenin A.V., Tsiring D.A., Mironchenko M.N., Ponomareva I.V., Evstafeyeva E.A.* Breast cancer: role of psychological support and the effectiveness of treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 96–103. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-96-103

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

А.В. Важенин[1], Д.А. Циринг[2,3], М.Н. Мирончeнко[1,2], И.В. Пономарева[2,3], Е.А. Евстафеева[2,3]

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия[1]
Россия, 454001, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: ivp-csu@yandex.ru[1]
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36[2]
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия[3]
Россия, 454001, г. Челябинск, ул. Бр. Кашириных, 129[3]

Аннотация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. Возникая внезапно, данная болезнь ставит под угрозу жизнь женщины, приводит к неопределенности будущего, изменению картины мира, снижению социального функционирования. При этом у больных раком молочной железы страдает качество жизни, что напрямую связано с прогнозом течения заболевания и показателями выживаемости. **Цель исследования –** анализ качества жизни женщин с диагнозом рак молочной железы, а также метаанализ данных, указывающих на необходимость психологического вмешательства в лечение больных, направленного на улучшение качества жизни (КЖ). **Материал и методы**. В исследование включены 186 женщин с люминальным раком молочной железы, который диагностирован не ранее 6 мес от момента опроса. Для исследования качества жизни больных РМЖ использовался опросник SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey), рекомендованный международным протоколом. **Результаты.** Сравнительный анализ стандартизированных показателей КЖ свидетельствует о том, что качество жизни у больных раком молочной железы значительно ниже, чем у женщин из популяции ($p \leq 0,05$). Данный результат требует внимания как со стороны социальных и психологических служб, так и со стороны врачей в связи с тем, что общий показатель качества жизни связан с прогнозом выживаемости. Суть оказания психологической помощи женщинам с раком молочной железы состоит не столько в облегчении их моральных и психологических страданий, сколько в усилении эффекта лечения, а значит, повышения выживаемости. Необходимо обязательное включение психологических реабилитационных программ в протокол лечения больных РМЖ для усиления эффекта лечения и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: онкопсихология, рак молочной железы, выживаемость, качество жизни, психологическая помощь.

Важенин Андрей Владимирович, onco74@chelonco.ru

BREAST CANCER: ROLE OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT AND THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT

A.V. Vazhenin[1], D.A. Tsiring[2,3], M.N. Mironchenko[1,2], I.V. Ponomareva[2,3], E.A. Evstafeyeva[2,3]

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia[1]
42, Blucher Street, 454001, Chelyabinsk, Russia. E-mail: vip-csu@yandex.ru[1]
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia[2]
36, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia[2]
Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia[3]
129, Bratiev Kashirinykh Street, 454001, Chelyabinsk, Russia[3]

Abstract

Background. Breast cancer is the most frequently diagnosed and life-threatening cancer in women worldwide. Since the disease diagnosis and treatment have improved greatly over time, quality of life has become an important outcome measure in breast cancer clinical investigations. **The goal of the study** was to analyze quality of life in women with breast cancer and to conduct a meta-analysis of data indicating the need for psychological support aimed at improving the quality of life in breast cancer patients. **Material and Methods**. The study involved 186 women who were diagnosed with breast cancer no earlier than 6 months from the date of the survey. All patients had a luminal type of tumor. To study the quality of life of women with breast cancer, the SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) questionnaire recommended by the international protocol was used. **Results.** Comparative analysis of standardized indicators of the quality of life indicats that the quality of life of women with breast cancer is significantly lower than that of women from the population ($p<0.05$). This result requires attention from both social/psychological services and physicians, due to the fact that the general indicator of the quality of life is associated with the prognosis of survival. The essence of providing psychological support to women with breast cancer is not only to alleviate their moral and psychological suffering, but also to enhance the effect of treatment and, as a result, increase survival. The authors come to the conclusion that it is necessary to include psychological rehabilitation programs in the protocol for treating women with breast cancer to enhance the effect of treatment, improve the quality of life.

Key words: oncopsychology, breast cancer, survival, quality of life, psychological assistance.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. По мировым статистическим данным, более 1,5 млн женщин поставлен диагноз рак молочной железы, около 400 тыс случаев РМЖ заканчиваются летальным исходом. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения РМЖ, показатели выживаемости остаются неудовлетворительными. Распространенность РМЖ широка во всех развитых и развивающихся странах. Статистические данные свидетельствуют о том, что около 80 % больных РМЖ находятся в возрасте более 45–50 лет. Данная категория женщин очень уязвима и в социальном плане: как правило, это женщины предпенсионного возраста, имеющие финансовые ограничения, сложности в перемещении, в установлении новых коммуникаций. Таким женщинам в целом сложнее самостоятельно организовать новые жизненные условия для решения задач, связанных с лечением заболевания. Нельзя упускать из виду социальную уязвимость женщин, столкнувшихся со смертельным заболеванием. Государственные программы (например, по скринингу РМЖ), национальные проекты с большими финансовыми и интеллектуальными ресурсами, направленные на модернизацию методов диагностики и лечения рака молочной железы, снижают смертность. Однако около 30 % женщин умирают в первый год после постановки диагноза.

Установление онкологического диагноза представляет собой экстремальную ситуацию для женщины, требующую мощных психологических ресурсов, чтобы нивелировать стресс, осознать и выстроить новую стратегию жизни, направленную на лечение. Пациенты испытывают беспокойство, тревогу, неуверенность, депрессию, что обусловливает истощение нервной и иммунной системы, снижение адаптивных возможностей. В итоге такая симптоматика негативным образом отражается на течении болезни, эффективности лечения, выздоровлении в целом, в том числе снижается качество жизни (КЖ). Качество жизни онкологических пациентов рассматривается как интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанная на его субъективном восприятии [1].

Федеральный проект Министерства здравоохранения РФ «Борьба с онкологическими заболеваниями» ставит цель – до 2024 г. снизить смертность россиян от злокачественных новообразований. В

рамках этого приоритета выживаемость – первая цель. Такие биологические исходы болезни и процесса лечения, как ответ опухоли на лечение, длительность эффекта, токсичность и т. д., становятся вторичными. Однако понимание дефицитарности оценки только биологических последствий как заболевания, так и лечения привело к выделению КЖ как новой цели лечения [2]. Всемирная организация здравоохранения рассматривает качество жизни как основной критерий восстановительно-медицинских мероприятий при отсутствии реальной угрозы жизни пациента. В современных исследованиях КЖ рассматривается как системное явление, отражающее структурные и уровневые механизмы формирования здоровья (полной адаптации) на основе знания, понимания и отношения субъекта к здоровью и болезни [3].

Ряд клинических исследований доказали прогностическую значимость качества жизни для оценки выживаемости больных. Оцениваемые врачами показатели пациентов по физическому самочувствию, настроению, тошноте и рвоте, аппетиту и общему показателю качества жизни (кроме боли) в начале лечения выступают важными предикторами отдаленной выживаемости [4]. В связи с этим восстановление и сохранение качества жизни женщин с онкологической патологией, учитывая их социальную уязвимость, становятся новым приоритетом медицинской помощи.

Целью исследования является анализ качества жизни женщин с диагнозом рак молочной железы, а также метаанализ данных, указывающих на необходимость психологического вмешательства в лечение больных, направленного на улучшение качества жизни.

Материал и методы

В исследование включены 186 женщин в возрасте от 26 до 80 лет (Med=57, Min=26, Max=80), проживающих в России. Уровень образования: среднее профессиональное образование – 56,8 %, высшее образование – 35,9 %, общее среднее образование – 7,3 %. Женщин в браке – 61,5 %, работающих – 51,4 %, неработающих – 48,6 %; 40 % – жители села, 60 % – живут в городе. Распределение по уровню дохода: выше среднего – 7 %, средний уровень – 63,1 %, ниже среднего – 16,6 %, низкий – 9,1 %, критически низкий – 4,3 %, женщин с высоким уровнем дохода среди участниц исследования не оказалось. У всех женщин диагностирован люминальный рак молочной железы не ранее 6 мес от момента опроса. Чаще всего встречался умереннодифференцированный вариант инвазивной карциномы – 54,5 % случаев, высокодифференцированный рак выявлен в 31,8 % случаев, низкодифференцированного рака и Gx – по 1 случаю. При распределении по локализации чаще встречались больные раком левой молочной железы – 63,6 % случаев. Распределение РМЖ по стадиям: I стадии – 59 %, II стадия – 22,7 %, III стадия – 13,6 %.

Методы исследования: анкетирование, опрос, методы описательной статистики, одновыборочный t-критерий. Для исследования КЖ использовался опросник SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey), рекомендованный международным протоколом. С помощью опросника определялись нарушения физического, психологического и социального функционирования. Результаты представлялись в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Оценивались показатели: общее состояние здоровья (General Health, GH); физическое функционирование (Physical Functioning, PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE); социальное функционирование (Social Functioning, SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); интенсивность боли (Bodily Pain, BP); жизненная активность (Vitality, VT); психическое здоровье (Mental Health, MH).

Результаты

Качество жизни – системный прогностический показатель, используемый в международной медицине для оценки состояния больных, ответа на лечение, динамики выздоровления. Нами изучены показатели качества жизни у больных раком молочной железы I–III стадии (таблица). С целью определения особенностей качества жизни больных РМЖ произведено статистическое сравнение полученных показателей с популяционными значениями. Использовались популяционные показатели, полученные в многоцентровом исследовании качества жизни «МИРАЖ» на выборке 3 400 респондентов (2 405 женщин, 939 мужчин) из 5 центров России [5]. Прежде чем сравнить показатели КЖ, мы стандартизировали средние значения, а затем сопоставили со средними значениями стандартизированных популяционных показателей качества жизни SF-36.

Сравнивая показатели качества жизни женщин, больных раком молочной железы, с данными, полученными на популяционной выборке здоровых женщин, мы обнаружили значимые различия высокого уровня по всем шкалам SF-36. Так, физическое функционирование у женщин с РМЖ значимо ниже (p=0,001), чем в популяционной выборке. Вероятнее всего, это связано с ограниченными возможностями здоровья больных женщин. Ограниченная физическая активность, сниженный объем повседневной физической нагрузки являются следствием заболевания. Ролевое физическое функционирование связано с ролью

Таблица/Table

Результаты сравнения показателей качества жизни больных раком молочной железы и популяционных показателей качества жизни женщин

Comparison of quality of life indicators in women with breast cancer and population quality of life indicators

Показатели/ Parameteres	Стандартизированные показатели популяционной выборки (n=2405)/ Standardized indicators of the population sample (n=2405)	Показатели больных РМЖ (n=186)/ Indicators of women with breast cancer (n=186)	t	p
Общее состояние здоровья/ General health	49,42 ± 9,88	44,62 ± 17	-3,846	0,001
Физическое функционирование/ Physical functioning	49,32 ± 10,03	43,99 ± 10,76	-6,762	0,001
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием/ Role-based functioning physical condition	49,39 ± 9,97	45,46 ± 10,04	-5,333	0,001
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием/ Emotional role functioning	49,49 ± 10,02	45,5 ± 10,03	-5,421	0,001
Социальное функционирование/ Social functioning	49,34 ± 10,03	45,81 ± 11,83	-4,069	0,001
Интенсивность боли/ Pain intensity	49,36 ± 9,84	47,36 ± 12,09	-2,259	0,025
Жизненная активность/ Vital activity	49,11 ± 10,07	46,98 ± 12,65	-2,293	0,023
Психическое здоровье/ Mental health	48,92 ± 10,12	44 ± 13,44	-4,993	0,001

физических проблем в ограничении жизнедеятельности. У больных РМЖ данный показатель значимо ниже, чем в популяционной выборке (p=0,001). Женщины с РМЖ чаще отмечают, что проблемы, связанные со здоровьем, ограничивают их жизнедеятельность, рак молочной железы как болезнь накладывает ограничения на выполнение работы или повседневных обязанностей.

Болевой синдром, испытываемый женщинами с РМЖ, переживается ими достоверно интенсивнее и влияет на выполнение нормальной физической деятельности в течение последнего месяца на момент психодиагностики (p=0,025). Они испытывают интенсивные болевые ощущения, которые ограничивают физическую активность и оказывают влияние на КЖ. В момент психодиагностики больные женщины оценивали состояние собственного здоровья, перспективы лечения и то, как они противостоят болезни, значимо хуже, чем женщины из популяционной выборки (p=0,001). Женщины с онкологическим диагнозом в меньшей степени, чем женщины в целом, ощущают себя полными сил и энергии, то есть жизнеспособными (p=0,023). Они чаще испытывают состояние утомления и снижение жизненной активности. Социальное функционирование женщин с РМЖ оценивается субъективно ниже, чем у женщин из популяции (p=0,001). Они менее удовлетворены уровнем собственной социальной активности, например общением с друзьями, с семьей, в коллективе. Их социальные контакты снижены в связи с ухудшением здоровья. Ролевое эмоциональное функционирование, предполагающее оценку степени влияния эмоционального состояния на выполнение работы или обычной повседневной жизни, значимо ниже у больных РМЖ (p=0,001). Это свидетельствует о том, что эмоциональное состояние онкологических пациентов ограничивает их повседневную активность. Психологическое здоровье как интегративный показатель положительных эмоций значимо ниже у женщин с РМЖ (p=0,001). Женщины с онкологическим диагнозом больше времени чувствуют тревогу, переживают депрессивные эмоции, психологическое неблагополучие.

Сравнительный анализ стандартизированных показателей КЖ свидетельствует, что качество жизни женщин с РМЖ значительно ниже, чем у женщин из популяции. Данный факт требует внимания как со стороны социальных и психологических служб, так и со стороны врачей в связи с тем, что общий показатель качества жизни связан с прогнозом выживаемости [4]. Очевидно, что для улучшения качества жизни онкологических больных, улучшения отдаленных результатов лечения

необходимо объединение усилий специалистов разных профилей, создание единой системы сопровождения пациентов.

Обсуждение

В медицинской и психологической литературе накоплены данные, свидетельствующие о необходимости профессиональной психологической поддержки и помощи больным раком молочной железы. Отдельные исследования в рамках онкопсихологии посвящены изучению психологических факторов, течения РМЖ, а также выживаемости больных. По данным Г.А. Ткаченко и соавт. [6], на смену шоковому состоянию от сообщения онкологического диагноза приходят страх и тревога, которые в отсутствие профессиональной психологической помощи у 87 % больных, перенесших радикальную мастэктомию, в отдаленном периоде трансформируются в тяжелые невротические расстройства, депрессию различной степени выраженности. В другом отечественном исследовании показано, что физические возможности женщин с РМЖ, несмотря на благоприятный исход операции и прошедшие после нее годы, достаточно снижены. Отрицательные эмоции усиливаются по прошествии длительного времени после операции. Удовлетворенность жизнью и супружескими отношениями у женщин, переживших радикальное лечение, снижается, а высокая потребность в эмоциональной близости не удовлетворяется. При этом диагноз «рак молочной железы» по сравнению с другими онкологическими нозологиями вызывает больше тревоги. В многочисленных исследованиях отмечены психологические расстройства личности онкологических больных на всех этапах лечения, в том числе при стойкой ремиссии: симптомы психологической дезадаптации, тревожности и депрессии, связанные со страхом повторения заболевания и угрозой жизни, безнадежность, связанная с суицидальными тенденциями, ограничение социальных контактов и пассивный уровень социального взаимодействия, такие акцентуации, как большая эмотивность и тревожность, меньшая возбудимость, демонстративность, циклотимность и экзальтированность, по сравнению с условно здоровыми женщинами. Негативные психологические последствия рака молочной железы лишь усугубляют качество жизни женщин, а значит, и прогноз течения заболевания. Успешность адаптации больных со злокачественными новообразованиями связывают с доступной социальной поддержкой в формировании лучшего качества жизни. Таким образом, снизить негативные последствия онкологического диагноза, радикального лечения, а также повысить выживаемость у больных РМЖ возможно при оказании профессиональной психологической помощи.

Примером эффективности психологической помощи при медицинском вмешательстве является репродуктивная медицина, где в протокол экстракорпорального оплодотворения включены обязательные консультации психолога. Женский организм отзывчив на психологические интервенции, которые увеличивают вероятность успешного экстракорпорального оплодотворения на 50 %. В психоонкологических исследованиях показано, что включенность пациентов в психосоциальные реабилитационные программы удваивает продолжительность их жизни по сравнению с теми, кто не посещал подобные мероприятия [7]. В немногочисленных локальных отечественных исследованиях показана эффективность индивидуальной психологической работы с больными РМЖ в контекстах когнитивной, суггестивной психотерапии, арт-терапии [8]. Психотерапевтические группы имеют преимущество в том, что они более полезны, если их обсуждают с точки зрения экономической эффективности, чем индивидуальная терапия, поскольку она предполагает обслуживание большего числа пациентов. Групповая работа с женщинами, больными раком молочной железы, создает сеть поддержки с так называемой группой равных. Так, психологическая групповая работа в онкологических диспансерах с женщинами, получающими лечение по поводу РМЖ, создает психолого-социальную поддержку на более высоком социальном уровне, чем ближайшее окружение.

В ряде исследований показано, что групповая терапия уменьшает депрессию и беспокойство, а также улучшает КЖ. Испанские ученые провели анализ эффективности групповой терапии эмоционального состояния и качества жизни у больных РМЖ после завершения лечения. Участниками исследования были 100 женщин с недиссеминированным раком молочной железы, которые были разделены на два типа групповой психотерапии (у одной – формировали навыки самооценки и социальные навыки, другая группа работала в контексте когнитивно-поведенческой терапии). Значимых различий в снижении тревоги и депрессии между группами с разным психотерапевтическим вмешательством не наблюдалось. Эмоциональное благополучие и КЖ у женщин после групповой психотерапии значительно улучшились. Эффект сохранился и через 3 мес после психотерапии [9].

Исследования центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева демонстрируют эффективность групповой психотерапии у больных РМЖ после 10 сеансов: женщины начинают чаще обращаться за помощью и поддержкой к окружающим (врачам, близким родственникам), реже жалуются на усталость и отсутствие аппетита. Главным достижением психологической реабилитации является то, что в группе женщин с РМЖ не было ни одного отказа от химио- и лучевой терапии [10].

Анализ научных публикаций показывает, что психологическая помощь женщинам оказывается,

как правило, некоммерческими организациями, благотворительными фондами или в рамках научных исследований с целью проверки гипотез. В медицинских учреждениях отсутствует системная работа по психологическому сопровождению женщин с онкологической патологией, когда в одной команде с врачами работали бы и профессиональные психологии. Анализ литературы показывает, что включение полноценной службы психологического сопровождения в структуру онкологических стационаров может повысить эффективность лечения. Безусловно, что для эффективного лечения РМЖ важны современные медицинские технологии, но это может дать более выраженный результат при полноценном психологическом и социальном сопровождении.

Злокачественные новообразования являются психотравмирующими заболеваниями, поскольку угрожают жизни и снижают ее качество. Женщинам с РМЖ сложно справляться с вынужденной сменой представлений о себе, текущей жизни, своем будущем как в психологическом плане, так и с физическими симптомами болезни. Исследования клинико-психологических особенностей женщин с РМЖ свидетельствуют о наличии у них расстройств психической сферы в виде адаптационных нарушений (из рубрики F43 по МКБ-10) [11].

Совместная работа врачей и психологов при мультидисциплинарном подходе к лечению рака молочной железы может увеличить выживаемость больных за счет улучшения КЖ. Необходимо оказание психологической помощи на госпитальном этапе лечения и особенно после выписки из стационара. Женщины, больные раком молочной железы, сообщают, что после выписки оказываются один на один с болезнью, лишившись медицинской поддержки в режиме 24/7, а также психологической поддержки таких же женщин – соседей по палате. У больных РМЖ повышается тревога, актуализируются негативные мысли и страхи. Не всегда семья и ближайшее окружение могут оказать психологическую поддержку, члены семьи не всегда понимают, как себя вести с больным, как ему помочь и не навредить. Часть женщин, принимающих участие в нашем исследовании, сообщали, что тема их заболевания в семье под запретом и даже не все члены семьи знают об их диагнозе. Очевидно, что такая стратегия избегания проблемы или проявление так называемой «онкофобии» со стороны близких не приносит пользы больной РМЖ и усугубляет ее эмоциональное состояние.

Психологическая помощь требуется не только онкологическим пациентам, но и лицам, которые ухаживают за ними и сталкиваются с различными трудностями: страдания и психологические переживания, интенсивность симптоматики – все это оказывает влияние на благополучие и снижает качество жизни больной [12, 13]. В отдельных исследованиях продемонстрирована необходимость психосоциальной поддержки как для лиц, осуществляющих уход за онкологическими больными, так и для семей в целом, которые испытывают большой стресс, физические и психологические нагрузки. По данным зарубежных авторов, психологическое вмешательство, оказываемое лицам, осуществляющим уход за больными раком, может уменьшить негативные последствия, улучшить навыки и качество жизни людей, оказывающих помощь. Кроме того, психотерапия уменьшает симптомы пациентов, снижает их смертность, улучшает физическое и психическое здоровье. Обучение членов семей навыкам взаимодействия с онкологическими больными повышает уровень благополучия и качества жизни, что не может не отражаться и на самом пациенте [14].

Заключение

Женщины с раком молочной железы – одна из самых уязвимых категорий больных, так как факт постановки данного диагноза является экстремальной и кризисной ситуацией. Возникая внезапно, болезнь ставит под угрозу жизнь женщины, приводит к неопределенности будущего, изменению картины мира, снижению социального функционирования. Страдает качество жизни больных раком молочной железы, которое напрямую связано с прогнозом течения заболевания и выживаемостью. Зарубежные и отечественные исследования демонстрируют необходимость психологических реабилитационных программ для больных РМЖ. Показания для психологической помощи женщинам с раком молочной железы очевидны. Суть оказания психологической помощи больным раком молочной железы состоит не столько в облегчении их моральных и психологических страданий, сколько в усилении эффекта лечения, а значит, повышения выживаемости. Необходимо включение психологических реабилитационных программ в протокол лечения больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ионова Т.И.* Значение исследования качества жизни в современном здравоохранении. Качество и жизнь. 2019; 1(21): 3–8. [*Ionova T.I.* The importance of quality of life research in modern healthcare. Quality and Life. 2019; 1(21): 3–8. (in Russian)].

2. *Osoba D.* Current applications of health-related quality-of-life assessment in oncology. Support Care Cancer. 1997; 5(2): 100–4. doi: 10.1007/BF01262565.

3. *Вассерман Л.И., Трифонова Е.А.* Дискуссионные вопросы концептуализации и методологии исследования качества жизни в медицине. Сибирский психологический журнал. 2007; 26: 112–119. [*Vasserman L.I., Trifonova E.A.* Methodological issues in quality of life research in medicine. Siberian Journal of Psychology. 2007; 26: 112–119. (in Russian)].

4. *Coates A., Gebski V., Signorini D., Murray P., McNeil D., Byrne M., Forbes J.F.* Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. J Clin Oncol. 1992 Dec; 10(12): 1833–8. doi: 10.1200/JCO.1992.10.12.1833.

5. *Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н.* Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества

жизни «Мираж»). Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 36–48. [*Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Soroczkaya V.N.* SF-36 questionnaire population quality of life indices. Rheumatology Science and Practice. 2008; 1: 36–48. (in Russian)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852.

6. *Ткаченко Г.А., Волченко А.А., Зикиряходжаев А.Д.* Особенности личностных реакций у больных раком молочной железы при органосохраняющем лечении. Маммология. 2006; 1: 24–26. [*Tkachenko G.A., Volchenko A.A., Zikiryaxodzhaev A.D.* Features of personal reactions in patients with breast cancer in organ-preserving treatment. Mammalogy. 2006; 1: 24–26. (in Russian)].

7. *Тарабрина Н.В., Генс Г.П., Падун М.А., Коробкова Л.И., Шаталова Н.Е.* Взаимосвязь психологических характеристик посттравматического стресса и иммунологических параметров у больных раком молочной железы. Социальная и клиническая психиатрия. 2008; 4(18): 22–28. [*Tarabrina N.V., Gens G.P., Padun M.A., Korobkova L.I., Shatalova N.E.* Relationship between psychological characteristics of post-traumatic stressdisorder and immune parameters in patients with breast cancer. Social and Clinical Psychiatry, 2008; 4(18): 22–28. (in Russian)].

8. *Ткаченко Г.А., Воротников И.К., Буйденок Ю.В.* Роль психотерапии в лечении больных раком молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21(3): 61–64. [*Tkachenko G.A., Vorotnikov I.K., Bujdenok Yu.V.* The role of psychotherapy in the treatment of breast cancer patients. Journal of N.N. Blokhin RCRC. 2010; 21(3): 61–64. (in Russian)].

9. *Bellver-Pérez A., Peris-Juan C., Santaballa-Beltrán A.* Effectiveness of therapy group in women with localized breast cancer. Int J Clin Health Psychol. 2019 May; 19(2): 107–114. doi: 10.1016/j.ijchp.2019.02.001.

10. *Как психология* может помочь больным раком и врачам-онкологам. [Интернет]. URL: https://www.niioncologii.ru/institute/pressa/index?id=1117 (дата обращения: 13.06.2020). [*How* Can Psychology Help Cancer Patients and Oncologists. [Internet]. URL: https://www.niioncologii.ru/institute/pressa/index?id=1117 (cited 06.13.2020). (in Russian)].

11. *Семенова Н.В., Ляшковская С.В., Лысенко И.С., Чернов П.Д.* Клинико-психологические особенности пациентов с онкологическими заболеваниями в период активного специализированного лечения в связи с задачами оказания психотерапевтической помощи. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018; 1(18): 33–41. [*Semenova N.V., Lyashkovskaya S.V., Lysenko I.S., Chernov P.D.* Clinical and psychological features of patients with oncological diseases during active specialized treatment in connection with the tasks of psychotherapy. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2018; 1(18): 33–41. (in Russian)].

12. *Lapid M.I., Atherton P.J., Kung S., Sloan J.A., Shahi V., Clark M.M., Rummans T.A.* Cancer caregiver quality of life: need for targeted intervention. Psychooncology. 2016 Dec; 25(12): 1400–1407. doi: 10.1002/pon.3960.

13. *Northouse L., Williams A., Given B., McCorkle R.* Psychosocial Care for Family Caregivers of Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(11): 1227–1234. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5798.

14. *McMillan S.C., Small B.J., Weitzner M., Schonwetter R., Tittle M., Moody L., Haley W.E.* Impact of coping skills intervention with family caregivers of hospice patients with cancer: a randomized clinical trial. Cancer. 2006 Jan 1; 106(1): 214–22. doi: 10.1002/cncr.21567.

Поступила/Received 01.09.2020
Принята в печать/Accepted 23.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). E-mail: onco74@chelonco.ru. SPIN-код: 1350-9411. Author ID (РИНЦ): 185048. Author ID (Scopus): 7003627756.

Циринг Диана Александровна, доктор психологических наук, профессор, главный научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия); профессор, Челябинский государственный университет (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 8114-4396. Author ID (РИНЦ): 469736. Researcher ID (WOS): T-8555-2017. Author ID (Scopus): 26323414700. ORCID: 0000-0001-7065-0234.

Мироненко Марина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия); ассистент кафедры онкологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 6501-3324. Author ID (РИНЦ): 660348.

Пономарева Ирина Владимировна, кандидат психологических наук, доцент, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия); заведующая кафедрой психологии, Челябинский государственный университет (г. Челябинск, Россия). Researcher ID (WOS): E-8773-2017. SPIN-код: 8645-9023. Author ID (РИНЦ): 208277. ORCID: 0000-0001-8600-3533.

Евстафеева Евгения Александровна, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия); декан факультета психологии и педагогики, Челябинский государственный университет (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 4038-0601. Author ID (РИНЦ): 634523.

ВКЛАД АВТОРОВ

Важенин Андрей Владимирович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Циринг Диана Александровна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Мироненко Марина Николаевна: сбор и обработка данных.
Пономарева Ирина Владимировна: обзор литературы, статистическая обработка, написание рукописи.
Евстафеева Евгения Александровна: статистическая обработка, интерпретация данных, написание рукописи.

Финансирование
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-18-00426).
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey V. Vazhenin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). E-mail: onco74@chelonco.ru. Author ID (Scopus) 7003627756.

Diana A. Tsiring, DSc, Professor, Chief Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia); professor, Chelyabinsk State University (Chelyabinsk, Russia). Researcher ID (WOS): T-8555-2017. Author ID (Scopus): 26323414700. ORCID: 0000-0001-7065-0234.
Marina N. Mironchenko, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia); Assistant of the Department of Oncology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). SPIN-код: 6501-3324. Author ID (РИНЦ): 660348.
Irina V. Ponomareva, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia); Head of the Department of Psychology, Chelyabinsk State University (Chelyabinsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-8773-2017. ORCID: 0000-0001-8600-3533.
Evgeniya A. Evstafeeva, PhD, Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia); Dean of the Faculty of Psychology and Pedagogy, Chelyabinsk State University (Chelyabinsk, Russia). SPIN-код: 4038-0601. Author ID (РИНЦ): 634523.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey V. Vazhenin: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Diana A. Tsiring: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Marina N. Mironchenko: data collection and analysis.
Irina V. Ponomareva: literature review, statistical analysis, writing of the manuscript.
Evgeniya A. Evstafeeva: statistical analysis, data collection and analysis, compilation of the manuscript.

Funding
The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-18-00426).
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113
УДК 616.33-006.6-08

Для цитирования: *Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Цыганов М.М., Левонян Л.В., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К.* Рак желудка: современные подходы и перспективы лечения при канцероматозе брюшины (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 104–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113
For citation: *Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Litvyakov N.V., Popova N.O., Tsyganov M.M., Levonyan L.V., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K.* Gastric cancer: modern approaches and prospects of treatment for peritoneal carcinomatosis (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 104–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113

РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КАНЦЕРОМАТОЗЕ БРЮШИНЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

В.А. Маркович[1], С.А. Тузиков[1,2], Е.О. Родионов[1,2], Н.В. Литвяков[1,3], Н.О. Попова[1], М.М. Цыганов[1,3], Л.В. Левонян[1], С.В. Миллер[1], Д.В. Подолько[1], И.А. Цыденова[1,3], М.К. Ибрагимова[1,3]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск[1]
Россия, 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru[1]
Сибирский государственный медицинский университет[2]
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2[2]
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия[3]
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36[3]

Аннотация

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. У 50–65 % пациентов с РЖ, на момент первичного обращения имеются отдаленные метастазы. Канцероматоз брюшины представляет собой основной и наиболее неблагоприятный вид прогрессирования первичного РЖ, который встречается у 14–43 % пациентов. **Цель исследования** – освещение современных методов лечения рака желудка с перитонеальным канцероматозом. **Материал и методы.** Поиск источников был осуществлен в международных системах pubMed, Medline, Cochrane Library, Elibrary. В результате литературного поиска первично было получено 136 статей, по изучаемой тематике. В окончательный анализ вошли 46 исследований, соответствующих заданным параметрам. **Результаты.** Приведен обзор современных методов лечения РЖ с канцероматозом брюшины: CRS – циторедуктивная хирургия, HIPEC – сочетание циторедуктивной хирургии и интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии; неоадъювантная внутрибрюшная химиотерапия (NIPS) и PIPAC – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. Проведен анализ результатов крупных рандомизированных исследований и метаанализов, с оценкой их преимуществ и ограничений. **Заключение.** Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) и степень циторедукции (CCR), являются двумя ключевыми прогностическими факторами для увеличения медианы общей выживаемости. Уменьшив количество опухолевой массы за счет циторедукции, можно позволить опухолевым клеткам повторно войти в пролиферативную фазу клеточного цикла и, возможно, сделать их более чувствительными к противоопухолевым агентам. Гематоперитонеальный барьер является основной причиной, которая препятствует эффективной доставке лекарств из системного кровотока в брюшную полость, из-за чего влияние системной химиотерапии на перитонеальные метастазы крайне ограничено. Внутрибрюшная химиотерапия предлагает более эффективную и интенсивную региональную

Маркович Виталий Александрович, vitalii.markovich.87@mail.ru

терапию, создавая так называемое «депо» химиопрепарата, и тем самым пролонгировать действие вводимых препаратов. Циторедуктивная хирургия в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (CRS + HIPEC) в качестве комплексной стратегии лечения РЖ с ПК с использованием комбинации хирургической резекции, цитотоксической химиотерапии, гипертермической абляции опухоли и гидродинамической промывки предлагает многообещающие преимущества.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия.

GASTRIC CANCER: MODERN APPROACHES AND PROSPECTS OF TREATMENT FOR PERITONEAL CARCINOMATOSIS (LITERATURE REVIEW)

V.A. Markovich[1], S.A. Tuzikov[1,2], E.O. Rodionov[1,2], N.V. Litvyakov[1,3], N.O. Popova[1], M.M. Tsyganov[1,3], L.V. Levonyan[1], S.V. Miller[1], D.V. Podolko[1], I.A. Tsydenova[1,3], M.K. Ibragimova[1,3]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia.
E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru[1]
Siberian State Medical University[2]
2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia[2]
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia[3]
36, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia[3]

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common cancers worldwide. The majority of newly diagnosed gastric cancer cases present with distant metastases. Peritoneal carcinomatosis (PC) is the most unfavorable type of progression of primary GC, which occurs in 14–43 % of patients. **The purpose of the study** was to highlight modern approaches to the treatment of GC with PC. **Material and Methods.** We analyzed 136 publications available from PubMed, Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases. The final analysis included 46 studies that met the specified parameters. **Results.** The modern approaches to the treatment of GC with peritoneal carcinomatosis were reviewed, namely: cytoreductive surgery (CRS), combination of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC); neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (NIPS) and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). The results of large randomized trials and meta-analyses were analyzed. Benefits and limitations of these trials were assessed. **Conclusion.** The peritoneal cancer index (PCI) and the level of cytoreduction are two key prognostic factors for increasing the median overall survival. By reducing tumor volume through cytoreductive surgery, it is possible to allow tumor cells to re-enter the proliferative phase of the cell cycle and make them more sensitive to antitumor agents. The hematoperitoneal barrier is the main reason that prevents the effective delivery of drugs from the systemic bloodstream to the abdominal cavity, which is why the effect of systemic chemotherapy on peritoneal metastases is extremely limited. Intraperitoneal chemotherapy offers a more effective and intensive regional therapy, creating a so-called «depot» of a chemotherapy drug, thereby prolonging the effect of the administered drugs. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC) using the combination of surgical resection, cytotoxic chemotherapy, hyperthermic ablation of the tumor and hydrodynamic flushing, is a promising approach in the treatment of GC with peritoneal carcinomatosis.

Key words: peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, intraperitoneal aerosol chemotherapy.

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Согласно данным официальной статистики, 10 лет назад рак желудка в России в структуре онкологической заболеваемости занимал 2-е место (10 %) [1]. По данным 2019 г., РЖ занимает 5-е место в мире и 6-е место (5,7 %) в России по распространенности злокачественных новообразований, являясь третьей в мире и второй (9,3 %) в России причиной смерти онкологических пациентов [2, 3]. У 50–65 % пациентов с РЖ на момент первичного обращения имеются отдаленные метастазы [4, 5]. Канцероматоз брюшины представляет собой один из частых и наиболее неблагоприятных видов прогрессирования первичного РЖ, который встречается у 14–43 % пациентов [6].

Для пациентов с РЖ с канцероматозом брюшины в настоящее время нет общепризнанных стандартов лечения [1, 5–7]. Попытки оперативного лечения чаще всего завершаются эксплоративной лапаротомией, т.к. опухоль признается нерезектабельной [7]. При угрозе кровотечения из распадающейся опухоли, декомпенсированном стенозе, перфорации оперативное лечение носит санирующий характер и выполняется только по жизненным показаниям, при этом наблюдаются высокий риск осложнений и послеоперационная летальность [8]. В настоящее время системная химиотерапия (ХТ) рассматривается в качестве основного метода лечения диссеминированного РЖ. Вместе с тем частота объективного ответа не превышает 14–25 %, а медиана выживаемости составляет 8–10 мес [6]. При отсутствии осложнений РЖ отдают предпочтение паллиативной химиотерапии. В 2016 г. в исследовании REGATTA, проведенном в Японии, Южной Корее и Сингапуре, показано, что у пациентов с неосложненным РЖ IV стадии и одной локализацией отдаленных метастазов (печень, брюшина или парааортальные лимфатические узлы) паллиативная гастрэктомия с последующей ХТ не улучшает выживаемость, по сравнению с лекарственной терапией, а в некоторых подгруппах даже ухудшает результаты лечения [7].

Наиболее важным и независимым предоперационным негативным фактором прогноза у пациентов, перенесших резекцию R0 по поводу РЖ, является положительная цитология смывов с брюшной полости. Согласно 7-му издания Руководства по стадированию Американского объединенного комитета по раку (AJCC), наличие положительной цитологии классифицируется как M1, даже при отсутствии видимых перитонеальных имплантатов [9, 10]. В зависимости от Т-стадии частота цитотологически положительного заболевания варьирует в широких пределах, достигая 30 %, при этом почти в 20 % присутствует макроскопический перитонеальный канцероматоз [10]. Среди всех видов рака пищеварительного тракта РЖ имеет самый высокий уровень рецидивов в брюшной полости, частота которых приближается к 40–60 % после радикальной гастрэктомии, даже при расширенной лимфаденэктомии [11]. Таким образом, перитонеальный канцероматоз является причиной почти 60 % смертей от рака желудка [12].

Выживаемость пациентов с карциномой желудка и перитонеальным канцероматозом была и остается крайне низкой: от 2,2 до 8,8 мес без лечения до 5,6–11,8 мес при системной химиотерапии. Пятилетняя выживаемость у таких пациентов отсутствует, 80 % из них погибают в течение первого года после постановки диагноза [13]. Ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности при прогрессировании заболевания обусловлены развитием таких осложнений, как многоуровневая кишечная непроходимость, неконтролируемый злокачественный асцит, недоедание и кахексия [14]. Перитонеальный канцероматоз (ПК) считается вариантом системного распространения заболевания [15].

Целью исследовании явилось освещение современных методов лечения рака желудка с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы

Поиск источников был осуществлен в международных системах pubMed, Medline, Cochrane Library, Elibrary. Запрос проводился по следующим ключевым словам: рак желудка, перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, неоадъювантная внутрибрюшная и системная химиотерапия. В результате литературного поиска было получено 136 статей по изучаемой тематике, за период с 1982 по 2021 г. В окончательный анализ вошли 46 исследований, соответствующих заданным параметрам. Однако всего 5 исследований являются рандомизированными, и в 4 исследованиях произведен метаанализ. Приведен обзор современных методов лечения РЖ с канцероматозом брюшины: CRS – циторедуктивная хирургия, HIPEC – сочетание циторедуктивной хирургии и интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии; неоадъювантная внутрибрюшная химиотерапия (NIPS) и PIPAC – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. Проведен анализ результатов крупных рандомизированных исследований и метаанализов, с оценкой их преимуществ и ограничений.

Результаты

Неоадъювантная интраперитонеальная и системная химиотерапия (NIPS – neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy)

В 2006 г. предложена новая терапевтическая стратегия двунаправленной химиотерапии для пациентов с РЖ с перитонеальным канцероматозом, состоящая из неоадъювантной внутрибрюшинной и системной химиотерапии [16]. Данная комбинация в неоадъювантном режиме направлена на предотвращение перитонеальных метастазов. Такой подход имеет решающее значение для лечения РЖ. Попытки контролировать ПК после его развития считаются бесполезными. Гематоперитонеальный барьер является основной причиной, которая препятствует эффективной доставке агентов из системного кровотока в брюшную полость, из-за чего влияние системной химиотерапии на перитонеальные метастазы крайне ограничено [17]. Проведен ряд клинических исследований, изучающих интраперитонеальное введение противоопухолевых препаратов, которые показали обнадеживающие результаты [16].

У части пациентов (33–42 %), с положительной цитологией асцитического отделяемого до лечения, после нескольких курсов системной и интраперитонеальной ХТ при повторном исследовании асцитического отделяемого опухолевые клетки не были обнаружены [17]. Таким образом, были созданы благоприятные условия для последующего оперативного лечения [18]. Внутрибрюшная ХТ по сравнению с системной имеет ряд преимуществ: препараты, вводимые интраперитонеально, действуют непосредственно на метастатические очаги на поверхности брюшины и на свободные раковые клетки в брюшной полости; создается более высокая концентрация препарата в брюшной полости, по сравнению с внутривенным введением; за счет медленного всасывания в системный кровоток увеличивается период полувыведения и снижается системная токсичность некоторых цитостатиков [18]. По сравнению с традиционной системной ХТ внутрибрюшная химиотерапия предлагает более эффективную и интенсивную региональную терапию. Внутрибрюшное введение противоопухолевых препаратов может создать так называемое депо химиопрепарата, увеличить концентрацию лекарственных препаратов в брюшной полости и тем самым пролонгировать действие вводимых препаратов [19].

Однако у внутрибрюшной химиотерапии есть несколько недостатков, из них основным является ограниченная проникающая способность. Глубина проникновения паклитаксела (РТХ), введенного внутрибрюшинно, достигает приблизительно 100–200 мкм от поверхности опухоли согласно данным визуализации флуоресцентной микроскопии [20]. Предполагается, что использование препаратов с благоприятной фармакокинетикой (медленное и нестабильное поступление в системный кровоток) при внутрибрюшной химиотерапии будет оптимальным локорегионарным лечением. При этом сочетание внутрибрюшной и системной ХТ за счет суммации эффектов может позитивно отразиться на качестве жизни и общей выживаемости пациентов [21].

Для оценки эффективности и токсичности NIPS Y. Yonemura et al. [16] предложили проспективное исследование фазы II у пациентов с РЖ с ПК. С помощью лапароскопии, лапаротомии с биопсией или цитологического исследования асцита они выявляли пациентов с синхронными метастазами в брюшину (при отсутствии других отдаленных метастазов). Во время диагностической операции, пациентам имплантировалась перитонеальная порт-система [17]. Перед химиотерапией проводилось цитологическое исследование асцитического отделяемого. Для внутрибрюшной химиотерапии использовались Таксотер 40 мг и Карбоплатин 150 мг, на водной нагрузке. Внутривенно, в тот же день, вводили Метотрексат 100 мг/м^2 и 5-фторурацил 600 мг/м^2 в 100 мл физиологического раствора в течение 15 мин. Этот режим проводился с интервалом в 7 дней, в количестве 2 циклов. После 2-го цикла повторяли цитологическое исследование смыва брюшины. Положительная цитология являлась критерием для проведения еще 2 циклов неоадъювантной ХТ. В случае отрицательной цитологии выполняли контрольное обследование (гастроскопию, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию, при необходимости лапароскопию). В случае, если опухоли не показывали заметных изменений, продолжали химиотерапию. Целью режима NIPS был полный или почти полный ответ на метастазы на поверхности тонкой кишки. Гастрэктомия и париетальная перитонэктомия, для выполнения полной циторедукции, проводились в том случае, если перитонеальные метастазы на поверхности тонкой кишки были устранены с помощью NIPS. Однако более чем у половины пациентов канцероматоз продолжал прогрессировать, несмотря на терапию [17, 19].

Для контроля перитонеальной диссеминации внутрибрюшная химиотерапия может оказаться разумной и многообещающей стратегией лечения РЖ с канцероматозом брюшины, только в случае выполнения ее после оптимального циторедуктивного оперативного лечения [19]. В настоящее время в качестве перитонеального агента активно обсуждается вопрос о применении паклитаксела. Внутрибрюшное введение паклитаксела впервые было применено при лечении рака яичников с перитонеальным канцероматозом [20]. Его клинические эффекты были подтверждены несколькими клиническими испытаниями [22]. Из-за своей большой молекулярной массы и высокой растворимости в жирах паклитаксел медленно всасывается через лимфатическую систему после интраперитонеального введения, что приводит к высокой концентрации этого лекарственного средства в брюшной полости [23].

Циторедуктивная хирургия (cytoreductive surgery)

Метод подразумевает удаление первичной опухоли и макроскопически видимых метастатических очагов. Впервые такой подход метод был применен в 1994 г. при лечении псевдомиксомы брюшины с обширным поражением брюшины [24, 25]. CRS при раке желудка состоит из гастрэктомии в едином блоке с большим и малым сальниками, адекватной лимфодиссекции – D2, при необходимости с расширением до D3, перитонэктомии, кроме того, у женщин при метастатическом поражении яичников выполняется двусторонняя аднексэктомия.

Основоположником циторедуктивной хирургии является P.H. Sugarbaker, который разработал объемы перитонэктомии, необходимые при раке желудка [26]. Эпигастральная перитонэктомия включает удаление предшествующего послеоперационного рубца с предбрюшинной эпигастраль-

ной жировой клетчаткой, мечевидным отростком, круглыми и серповидными связками. При переднебоковой перитонэктомии удаляют большой сальник с передним слоем брюшины брыжейки поперечно-ободочной кишки, брюшину правого бокового канала вдоль аппендикулярного отростка и в правом подпеченочном пространстве. Иногда также необходимо удалить брюшину правого и левого боковых каналов. При поддиафрагмальной перитонэктомии удаляют брюшины медиальной половины правого и левого куполов диафрагмы, а также левой треугольной связки. Перитонэктомия сальниковой сумки начинается с холецистэктомии, а затем удаляются брюшина и клетчатка, покрывающая ворота печени, гепатодуоденальную связку и дно сальниковой сумки, включая брюшину, покрывающую поджелудочную железу. При тазовой перитонэктомии с помощью электрокоагуляции удаляется брюшина из кармана Дугласа. Иногда при тазовой перитонэктомии выполняют переднюю резекцию прямой кишки (при канцероматозе ректосигмоидного отдела толстой кишки) [27].

P.H. Sugarbaker [26] и Y. Yonemura et al. [12] сообщили о средней выживаемости 15,8 мес для пациентов, которые получили хирургическое вмешательство, по сравнению с 9,7 мес без оперативного лечения. Однако результаты CRS при раке желудка с отдаленными метастазами, при которых удаляют не только первичную опухоль, но и резектабельные метастатические очаги, не столь однозначны. Исследование AIO-FLOT3, проведенное в Германии в 2013 г., показало улучшение выживаемости больных раком желудка с ограниченными отдаленными метастазами, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия по схеме FLOT с последующей операцией. В исследование включено 252 пациента, разделенных на 3 группы. В первую группу (А) был включен 51 пациент с резектабельным РЖ. Во вторую (В) – 60 больных с ограниченными метастазами, включая поражение забрюшинных лимфатических узлов у 45 %, солитарные метастазы в печени – у 18,3 %, в легких – у 16,7 %, канцероматоз брюшины – в 6,7 % случаев. В третью группу (С) вошли 127 больных с распространенным метастатическим поражением, не подлежащих циторедуктивной операции. В группе В у 36 из 67 больных выполнены циторедуктивные операции, при этом медиана общей выживаемости составила 22,9 мес по сравнению с 10,7 мес в группе С. Авторами сделан вывод о потенциальной эффективности циторедуктивных операций при раке желудка с ограниченным метастатическим поражением при условии хорошего ответа на лекарственную терапию [28].

За последние годы в мировой литературе все чаще появляются сообщения об успешном выполнении условно «радикального» хирургического вмешательства (R0) у пациентов с исходно нерезектабельным диссеминированным РЖ после положительного ответа на неоадъювантную химиотерапию, проводимую первым этапом [28, 29]. Применение агрессивной трех- (FLOT, DCF) и даже четырехкомпонентной (FOLFIRINOX) лекарственной терапии в некоторых случаях значительно сокращает объем поражения и позволяет выполнить циторедуктивную операцию. Данный подход получил название «конверсионная хирургия» [29].

Гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)

Данная методика основана на комбинации двух синергичных противоопухолевых воздействий – внутриполостного введения высоких доз цитостатиков и локальной гипертермии. Локальная гипертермия (39–43 °С) не только обладает собственным цитотоксическим действием на опухолевые клетки, но и повышает чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам, а также глубину проникновения лекарственных агентов в ткани [30]. Наибольшую эффективность HIPEC продемонстрировала именно в качестве адъювантного метода лечения при резектабельном РЖ. Воздействуя на свободные опухолевые клетки и эмболы сразу после выполненной гастрэктомии, можно предотвратить их имплантацию и последующий перитонеальный рецидив [31]. Показанием к CRS + HIPEC при раке желудка с перитонеальным канцероматозом является ограниченная диссеминация по брюшине (PCI<7) при условии выполнения полной циторедукции CC-0 [32].

Клеточная кинетика Гомперца постулирует, что на начальных стадиях рост опухолевых клеток экспоненциальный. В дальнейшем кровоснабжение опухоли уменьшается, что замедляет ее рост. Таким образом, уменьшив количество опухолевой массы за счет циторедукции, можно позволить опухолевым клеткам повторно войти в пролиферативную фазу клеточного цикла и, возможно, сделать их более чувствительными к противоопухолевым агентам. Данная теория служит основанием методов CRS и HIPEC. Важность удаления опухоли с помощью CRS дополнительно подчеркивается концепцией, согласно которой внутрибрюшная химиотерапия проникает в очаг канцероматоза путем простой диффузии, и глубина проникновения ограниченна 2–3 мм [26, 33]. Гипертермия увеличивает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическим агентам и увеличивает эффективность некоторых цитостатиков (оксалиплатин, цисплатин, митомицин С). При этом концентрация препарата примерно в 20 раз выше, чем в плазме [31, 32]. За счет гемато-перитонеального барьера достигается минимизация системной токсичности. В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального режима приема лекарств или стратегии дозирования. Митомицин С, цисплатин и таксаны обладают характеристиками идеального

лекарства (подтвержденная системная активность, синергетическая с гипертермией активность и токсичность, пропорционально зависимая от концентрации) и являются наиболее часто используемыми агентами [13].

В 2017 г. во Франции группами BIG RENAPE и FREGAT под руководством P.E. Bonnot [34] проведено ретроспективное клиническое исследование CYTO-CHIP, в котором сравнивали группы больных РЖ с перитонеальным канцероматозом, получавших циторедуктивную хирургию (CRS) – группа А, с пациентами после циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (CRS + HIPEC) – группа В. В исследование включено 277 пациентов, из 19 французских центров, за период с 1989 по 2014 г., получавших полную циторедуктивную хирургию (CC-0 или CC-1), из них в группу А – 97 больных, в группу В – 180 пациентов. Распространение ПК оценивали с помощью индекса перитонеального канцероматоза (PCI). Регрессивная модель пропорциональных рисков Кокса с обратной вероятностью взвешивания лечения (IPTW) на основе оценки склонности использовалась для оценки эффекта HIPEC и учета смешивающих факторов. Авторы утверждают, что HIPEC способствовал увеличению общей выживаемости. Медиана ОВ составила 18,8 против 12,1 мес ($p<0,05$). Это лечение, при реализации оптимальной CRS, следует рассматривать как золотой стандарт, поскольку результаты химиотерапии остаются неудовлетворительными [34].

Лапароскопическая гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия с последующей циторедуктивной хирургией (LS-HIPEC + CRS)

С 2014 г. в ряде специализированных медицинских центров пациентам с РЖ с ПК, при индексе перитонеального канцероматоза менее 7, выполняется лечение, состоящее из комбинации лапароскопической гипертермической внутрибрюшной химиотерапии и последующей циторедуктивной хирургии (LS-HIPEC + CRS). T.E. Newhook et al. сообщают, что 44 пациентам была проведена 71 процедура LS-HIPEC. На момент постановки диагноза у 30 (68 %) пациентов был выраженный канцероматоз, у 14 (32 %) – изолированные перитонеальные диссеминаты. LS-HIPEC включала 60-минутную перфузию митомицина С (30 мг) и цисплатина (200 мг) с температурой притока 41–42 °С и температурой на выходе – 39–40 °С. После получения отрицательного результата цитологического исследования 11 (25 %) пациентам выполнена паллиативная гастрэктомия. По мнению авторов, лапароскопическая HIPEC является безопасной процедурой и может применяться при перитонеальных метастазах рака желудка. Однако для определения оптимального режима и времени HIPEC по сравнению с системной терапией необходимы дальнейшие исследования, чтобы максимально снизить риски осложнений [35, 36].

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией (PIPAC – pressured intraperitoneal aerosol chemotherapy)

PIPAC представляет собой новый подход к внутрибрюшной химиотерапии. Впервые данная процедура была осуществлена в 2011 г. в Мюнстерском университете (Германия) [37]. В августе 2013 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена проведена первая процедура PIPAC в России [38]. Принцип действия методики основан на физических свойствах газов, находящихся под давлением. При введении мелкодисперсного аэрозоля отмечается более равномерное распределение химиопрепарата, увеличивается глубина проникновения в опухолевые ткани по сравнению с обычным внутриполостным введением или HIPEC [39]. Для включения в протокол лечения пациентам выполняют диагностическую лапароскопию или лапаротомию с оценкой PCI и морфологической верификацией. На первом этапе лечения проводят 4 курса системной химиотерапии по схеме XELOX. Далее 3 сеанса PIPAC с интервалом 6 нед. Между сеансами проводят 2 курса системной химиотерапии по схеме XELOX. Во время процедуры PIPAC эвакуируется асцит с замером объема жидкости. Далее через один из троакаров вводится форсунка-распылитель, подключенная к ангиоинжектору высокого давления. Осуществляется равномерное распыление растворов химиопрепаратов. Химиотерапевтический аэрозоль (цисплатин в дозе 7,5 мг/м^2 в 150 мл 0,9 % NaCl, доксорубицин 1,5 мг/м^2 в 50 мл 0,9 % NaCl) выдерживается в течение 30 мин на фоне постоянного карбоксиперитонеума (12 мм рт. ст.) [40]. Пациент выбывает из исследования, в случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне лечения. Критерии прогрессирования: нарастание PCI, специфического асцита, отсутствие лечебного патоморфоза, появление отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, ургентных осложнений. В случае эффективного лечения пациенту выполняется циторедуктивная хирургия. Медиана общей выживаемости составила 15,6 мес против 12 мес при химиотерапии, но несколько хуже, чем при CRS + HIPEC, – 18,8 мес ($p<0,05$) [40]. В связи с чем целесообразнее выполнять циторедуктивное оперативное лечение в комбинации с HIPEC, однако данная опция возможна только в крупных онкологических центрах.

Результаты лечения больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом подробно проанализированы в проспективном исследовании PIPAC-OPC1 [41]. В настоящее время проводится исследование PIPAC-OPC2, которое должно завершиться в 2022 г. [5, 42]. Следует отметить, что

PIPAC с низкими дозами цисплатина и доксорубицина может вызвать объективный ответ опухоли у отдельных пациентов с РЖ с ПК, что позволяет выполнить циторедуктивное хирургическое лечение и увеличить медиану общей выживаемости. PIPAC – это малоинвазивный и безопасный метод паллиативного лечения больных раком желудка с синхронным перитонеальным канцероматозом, который позволяет в большинстве случаев увеличить медиану общей выживаемости и качество жизни [5, 40, 42, 43]. Однако, на наш взгляд, целесообразно первым этапом выполнять оптимальное циторедуктивное оперативное вмешательство, после чего проводить процедуру PIPAC, это, вероятно, позволит увеличить эффективность лечения больных РЖ с перитонеальным канцероматозом.

Заключение

Данные, полученные исследователями из Франции [34] и Нидерландов [43] о естественном течении рака желудка без специализированного лечения, продемонстрировали, что прогноз РЖ с ПК даже хуже, чем ожидалось, – общая выживаемость менее 5 мес. Перитонеальный канцероматоз является наиболее частой и агрессивной формой метастазирования и прогрессирования при раке желудка. Медиана общей выживаемости у таких пациентов менее 12 мес, и современные методы лечения не могут улучшить этот показатель [44]. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (CRS + HIPEC) в качестве комплексной стратегии лечения РЖ с ПК предлагают многообещающие преимущества. В настоящее время CRS + HIPEC может увеличить медиану ОВ примерно до 15 мес, что существенно выше, чем при традиционной терапии [20, 45]. Важен тщательный отбор пациентов для CRS + HIPEC. Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) и степень циторедукции (CCR) являются двумя ключевыми прогностическими факторами для увеличения медианы общей выживаемости [20, 27]. По данным литературы, нет четкой корреляции между уровнем индекса перитонеального канцероматоза и продолжительностью жизни пациентов. Вероятно, это связано с тем, что критерием включения во все вышеописанные протоколы лечения пациентов, страдающих раком желудка с синхронным канцероматозом, служит (PCI<7). Таким образом, из всего массива пациентов с IV стадией рака желудка специализированному паллиативному лечению подлежит менее 20–25 %. В настоящее время не существует стандартного протокола HIPEC, который регламентирует продолжительность процедуры, скорость потока, температуру, выбор препарата или технику. Отсутствуют контрольные исследования, оценивающие эти параметры [46, 47].

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. *Worldwide cancer data*. [Internet]. URL: https://www.wcrf.org/dietandcancer/worldwide-cancer-data/ (cited 01.2019).

3. *Злокачественные новообразования* в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 252 с. [*Malignant neoplasms* in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].

4. *El-Sedfy A., Brar S.S., Coburn N.G.* Current role of minimally invasive approaches in the treatment of early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014 Apr 14; 20(14): 3880–8. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3880.

5. *Ellebaek S.B., Graversen M., Detlefsen S., Lundell L., Fristrup C.W., Pfeiffer P., Mortensen M.B.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) of peritoneal metastasis from gastric cancer: a descriptive cohort study. Clin Exp Metastasis. 2020; 37: 325–32. doi: 10.1007/s10585-020-10023-5.

6. *Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Соболев Д.Д., Уткина А.Б., Кузнецова О.С.* Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. Современный взгляд и перспективы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. 6(6): 4–13. [*Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Sobolev D.D., Utkina A.B., Kuznetsova O.S.* Treatment of patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis: current views and perspectives. Oncology. P. A. Herzen Journal. 2017. 6(6): 4–13. (in Russian)].

7. *Fujitani K., Yang H.-K., Mizusawa J., Kim Y.-W., Terashima M., Han S.-U., Iwasaki Y., Hyung W.J., Takagane A., Park D.J., Yoshikawa T., Hahn S., Nakamura K., Park C.H., Kurokawa Y., Bang Y.-J., Park B.J., Sasako M., Tsujinaka T., REGATTA study investigators*. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Mar; 17(3): 309–18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.

8. *Калинин А.Е., Гущин В.В.* Принятие хирургических решений при лечении больных метастатическими злокачественными опухолями. Хирургическое лечение перитонеального канцероматоза. Практическая онкология. 2016. 17(3): 119–28. [*Kalinin A.E., Gushchin V.V.* Surgical decision making in treating patients with metastatic tumors. focus on surgical treatment of peritoneal carcinomatosis. Practical Oncology. 2016. 17(3): 119–28. (in Russian)].

9. *Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar; 67(2): 93–9. doi: 10.3322/caac.21388.

10. *Gamboa A.C., Winer J.H.* Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. Cancers. 2019; 11: 1662. doi: 10.3390/cancers11111662.

11. *Glehen O., Passot G., Villeneuve L., Vaudoyer D., Bin-Dorel S., Boschetti G., Piaton E., Garofalo A.* GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. BMC Cancer. 2014; 14: 183.

12. *Yonemura Y., Canbay E., Ishibashi H., Hirano M., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Noguchi K., Motoi S., Liu Y., Wakama S., Coccolini F., Taniguchi K.* Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer. Cancer Regional Therapy. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-28891-4_10.

13. *Brücher B.L., Piso P., Verwaal V., Esquivel J., Derraco M., Yonemura Y., Gonzalez-Moreno S., Pelz J., Königsrainer A., Ströhlein M., Levine E.A., Morris D., Bartlett D., Glehen O., Garofalo A., Nissan A.* Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. Cancer Invest. 2012 Mar; 30(3): 209–24. doi: 10.3109/07357907.2012.654871.

14. *Maeda H., Kobayashi M., Sakamoto J.* Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. World J Gastroenterol. 2015 Oct 21; 21(39): 10936–47. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.10936.

15. *National Comprehensive* Cancer Network (NCCN). [Internet]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (cited 18.10.2019).

16. *Yonemura Y., Prabhu A., Sako S., Ishibashi H., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Nishihara K., Brandl A., Fushida S.* Long Term Survival after Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Chemotherapy in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis. Cancers. 2020; 12 (1): 116. doi: 10.3390/cancers12010116.

17. *Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю.* Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15(2): 93–100. [*Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu.* Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). Practical Oncology. 2014; 15(2): 93–100. (in Russian)].

18. *Sugarbaker P.H., Van der Smitten K.* Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. J Gastrointest Oncol. 2016; 7: 29–44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.

19. *Kono K., Yong W.P., Okayama H., Shabbir A., Momma T., Ohki S., Takenoshita S., So J.* Intraperitoneal chemotherapy for stomach cancer with peritoneal disease: the experience of Singapore and Japan. Gastric Cancer. 2017; 20: 122–7. doi: 10.1007/s10120-016-0660-y.

20. *Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A., Fujiwara K., Alberts D.S., Zheng W., Tewari K.S., Cohn D.E., Powell M.A., Van Le L., Davidson S.A., Gray H.J., Rose P.G., Aghajanian C., Myers T., Alvarez Secord A., Rubin S.C., Mannel R.S.* Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 1; 37(16): 1380–90. doi: 10.1200/JCO.18.01568.

21. *Cascales-Campos P.A., López-López V., Torres-Melero J., Arjona A., Muñoz-Casares F.C., Barrios P., Morales R., Pereira F., Bretcha-Boix P., González-Bayón L., González-Moreno S., Gil J.* Survival outcomes in patients aged 75 years and over with peritoneal colorectal carcinomatosis after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): multicenter study of the Spanish Group of Peritoneal Cancer Surgery (GECOP). Clin Transl Oncol. 2020; 22: 130–6. doi: 10.1007/s12094-019-02124-9.

22. *Quenet F., Elias D., Roca L., Goere D., Ghouti L., Pocard M., Facy O., Arvieux C., Lorimier G., Pezet D., Marchal F., Loi V., Meeus P., Forges H.D., Stanbury T., Paineau J., Glehen O.* A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. J Clin Oncol. 2018; 39:1.

23. *Armstrong D.K., Walker J.L.* Role of Intraperitoneal Therapy in the Initial Management of Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2019; 37(27): 2416–9.

24. *Yoshida K., Yamaguchi K., Okumura N., Tanahashi T., Kodera Y.* Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. Gastric Cancer. 2016 Apr; 19(2): 329–38. doi: 10.1007/s10120-015-0575-z.

25. *Ansari N., Chandrakumaran K., Dayal S., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. Eur J Surg Oncol. 2016 Jul; 42(7): 1035–41. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.017.

26. *Sugarbaker P.H.* Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. J Clin Med. 2021; 10(9): 1899. doi: 10.3390/jcm10091899.

27. *The Chicago Consensus* on peritoneal surface malignancies: Management of gastric metastases. Cancer. 2020; 126(11): 2541–6. doi: 10.1002/cncr.32868.

28. *Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Illerhaus G., Martens U.M., Stoehlmacher J., Schmalenberg H., Luley K.B., Prasnikar N., Egger M., Probst S., Messmann H., Moehler M., Fischbach W., Hartmann J.T., Mayer F., Höffkes H.-G., Koenigsmann M., Arnold D., Kraus T.W., Grimm K., Berkhoff S., Post S., Jäger E., Bechstein W., Ronellenfitsch U., Mönig S., Hofheinz R.D.* Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol. 2017 Sep 1; 3(9):1237–44. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.

29. *Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Колобаев И.В., Чайка А.В., Уткина А.Б., Корниецкая А.Л., Виндиза Ф.Р., Рябов А.Б.* Конверсионная хирургия при раке желудка IV стадии. Обзор литературы и опыт МНИОИ Им. П.А. Герцена. Вопросы онкологии. 2020; 66(1). С. 50–7. [*Khomyakov V.M., Sobolev D.D., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Utkina A.B., Kornietskaya A.L., Vindiza F.R., Ryabov A.B.* Conversion surgery for stage IV gastric cancer. Literature review and experience of the Herzen Moscow State Research Institute. Problems in Oncology. 2020; 66(1): 50–7. (in Russian)].

30. *Sun F., Feng M., Guan W.* Mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. Oncol Lett. 2017 Dec; 14(6):6991–8. doi: 10.3892/ol.2017.7149.

31. *Yonemura Y., Iahibashi H., Sako S., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Wakama S., Kamada Y., Nishihara K.* Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis. Exp Opin Pharmacother. 2020; 21(16): 2057–66. doi: 10.1080/14656566.2020.1793957.

32. *Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Abboud K., Bereder J.-M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O., BIG RENAPE Group*. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? Ann Surg Oncol. 2016 Jun; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.

33. *Intraperitoneal Aerosol* Chemotherapy in Gastric Cancer (PIPAC-GA01). [Internet]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854255 (cited 04.01.2018).

34. *Bonnot P.E., Piessen G., Pocard M., Meunier B., Bereder J.M., Abboud K., Marchal F., Quenet F., Goere D., Msika S., Arvieux C., Pirro N., Wernert R., RAT P., Pezet D., Lefevre J., Courvoisier T., Kianmanesh R., Meeus P., Glehen O.; FREGAT and BIG-RENAPE Networks.* Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. J Clin Oncol. 2019 Aug 10; 37(23): 2028–40. doi: 10.1200/JCO.18.01688.

35. *Newhook T.E., Agnes A., Blum M., Estrella J.S., Das P., Ho L., Ajani J.A., Minsky B.D., Mansfield P., Badgwell B.D.* Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy is Safe for Patients with Peritoneal Metastases from Gastric Cancer and May Lead to Gastrectomy. Ann Surg Oncol. 2019 May; 26(5): 1394–1400. doi: 10.1245/s10434-018-07140-7.

36. *Badgwell B., Blum M., Das P., Estrella J., Wang X., Ho L., Fournier K., Royal R., Mansfield P., Ajani J.* Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2017 Oct; 24(11): 3338–44. doi: 10.1245/s10434-017-6047-4.

37. *Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Reymond M.A.* Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. Ann Surg Oncol. 2014 Feb; 21(2): 553–9. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.

38. *Каприн А.Д., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Иванов А.В., Черемисов В.В., Колобаев И.В., Чайка А.В., Соболев Д.Д., Крамская Л.В., Уткина А.Б.* Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением у больных диссеминированным раком желудка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5(2): 12–8. [*Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Ivanov A.V., Cheremisov V.V., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Sobolev D.D., Kramskaya L.V., Utkina A.B.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with disseminated gastric cancer. Oncology. P.A. Herzen Journal. 2016; 5(2): 12–8. doi: 10.17116/onkolog20165212-18. (in Russian)].

39. *Dakwar G.R., Shariati M., Willaert W., Ceelen W., de Smedt S.C., Remaut K.* Nanomedicine – based intraperitoneal therapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis – Mission possible? Adv Drug Deliv Rev. 2017 Jan 1; 108: 13–24. doi: 10.1016/j.addr.2016.07.001.

40. *Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д.* Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 49–58. [*Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kolobaev I.V., Bolotina L.V., Utkina A.B., Sobolev D.D., Kuznetsova O.S., Kaprin A.D.* Intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure in combination with systemic chemotherapy – a new approach in the treatment of patients with gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 49–58. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58. (in Russian)].

41. *Graversen M., Detlefsen S., Bjerregaard J.K., Fristrup C.W., Pfeiffer P., Mortensen M.B.* Prospective, single–center implementation and evaluation of intraperitoneal aerosol pressure chemotherapy (PIPAC) response for peritoneal metastases. Adv Med Oncol. 2018. doi: 10.1177/1758835918777036.

42. *Solass W., Sempoux C., Carr N.J., Bibeau F., Neureiter D., Jäger T., Caterino T.D., Brunel C., Klieser E., Fristrup C.W., Mortensen M.B., Detlefsen S.* Reproducibility of the peritoneal regression grading score for assessment of response to therapy in peritoneal metastasis. Histopathology. 2019 Jun; 74(7): 1014–24. doi: 10.1111/his.13829.

43. *Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H.* Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. Int J Cancer. 2014 Feb 1; 134(3): 622–8. doi: 10.1002/ijc.28373.

44. *Ji Z.-H., Peng K.-W., Yu Y., Li X.-B., Yonemura Y., Liu Y., Sugarbaker P.H., Li Y.* Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. Int J Hyperthermia. 2017 Aug; 33(5): 562–70. doi: 10.1080/02656736.2017.1283065.

45. *Seshadri R.A., Glehen O.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for stomach cancer. World J Gastroenterol 2016, 22: 1114–30.

46. *Levine E.A., Stewart J.H., Shen P., Russell G.B., Loggie B.L., Votanopoulos K.I.* Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface

malignancy: experience with 1,000 patients. J Am Coll Surg. 2014 Apr; 218(4): 573–85. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.013.

47. *Coccolini F., Campanati L., Catena F., Ceni V., Ceresoli M., Jimenez Cruz J., Lotti M., Magnone S., Napoli J., Rossetti D., De Iaco P., Frigerio L., Pinna A., Runnebaum I., Ansaloni L.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. J Gynecol Oncol. 2015 Jan; 26(1): 54–61. doi: 10.3802/jgo.2015.26.1.54.

Поступила/Received 23.06.2021
Принята в печать/Accepted 24.11.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-код: 2954-8330. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

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

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

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

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

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

Левонян Левон Владимирович, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2084-0085. ORCID 0000-0003-4742-9050.

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

Подолько Данил Владиславович, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Цыденова Ирина Александровна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2254-6961.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Маркович Виталий Александрович: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста.

Тузиков Сергей Александрович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Родионов Евгений Олегович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Литвяков Николай Васильевич: анализ полученных данных, редактирование.

Попова Наталья Олеговна: анализ полученных данных, редактирование.

Цыганов Матвей Михайлович: анализ полученных данных, редактирование.

Левонян Левон Владимирович: сбор материала, анализ полученных данных.

Миллер Сергей Викторович: анализ полученных данных, редактирование.

Подолько Данил Владиславович: сбор материала, анализ полученных данных.

Цыденова Ирина Александровна: анализ полученных данных.

Ибрагимова Марина Константиновна: анализ полученных данных.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy A. Markovich, MD, Junior Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-code: 2954-8330. ORCID: 0000-0002-7599-1211.
Sergey A. Tuzikov, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 5662-6431. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. Author ID (Scopus): 6507842873. ORCID: 0000-0002-0884-1838.
Evgeniy O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.
Nikolay V. Litvyakov, DSc, Head of Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of Russia Academy of Sciences; Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author-ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.
Natalia O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher of Chemotherapy Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.
Matvey M. Tsyganov, PhD, Senior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author-ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.
Levon V. Levonyan, MD, Oncologist, Thoracic Oncology Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2084-0085. ORCID 0000-0003-4742-9050.
Sergey V. Miller, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.
Danil V. Podolko, MD, Oncologist, Thoracic Oncology Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7725-176X.
Irina A. Tsydenova, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2254-6961.
Marina K. Ibragimova, Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy A. Markovich: study conception and design, data collection, data analysis, writing of the manuscript, final approval of the manuscript.
Sergey A. Tuzikov: study conception and design, data collection, data analysis, editing of the manuscript.
Evgeniy O. Rodionov: study conception and design, data analysis, editing of the manuscript.
Nikolay V. Litvyakov: data analysis, editing of the manuscript.
Natalia O. Popova: data analysis, editing of the manuscript.
Matvey M. Tsyganov: data analysis, editing of the manuscript.
Levon V. Levonyan: data collection, data analysis.
Sergey V. Miller: data analysis, editing of the manuscript.
Danil V. Podolko: data collection, data analysis.
Irina A. Tsydenova: data analysis**.**
Marina K. Ibragimova: data analysis**.**

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-114-119
УДК: 616.12-08:616-006

Для цитирования: *Халирахманов А.Ф., Шарафеев А.З., Гатиятуллина Г.Д., Зинченко С.В., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А.* Сердечная недостаточность у онкологических пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 114–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-114-119

For citation: *Khalirakhmanov A.F., Sharafeev A.Z., Gatuyatullina G.D., Zinchenko S.V., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A.* Heart failure in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 114–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-114-119

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

А.Ф. Халирахманов[1,2], А.З. Шарафеев[3], Г.Д. Гатиятуллина[1], С.В. Зинченко[2], Р.Ф. Гайфуллина[1,2], А.А. Ризванов[2]

Медико-санитарная часть ФГБОУ ВО «Приволжский федеральный университет», г. Казань, Россия[1]
420043, г. Казань, ул. Чехова, 1. E-mail: aai.bolit@mail.ru[1]
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия[2]
420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, 74[2]
ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный, Россия[3]
364030, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32[3]

Аннотация

Цель исследования – систематический анализ данных из различных источников литературы о роли сердечной недостаточности (СН) в развитии онкологических заболеваний, а также исследование проблемы диагностики и лечения сердечной недостаточности у пациентов с онкологическим процессом. **Материал и методы.** Проведен обзор литературы в системах Cochrane Library, Elibrary, Medline, Embase за последние 7 лет, в которой рассматриваются общие механизмы сердечной недостаточности и рака, факторы риска кардиотоксичности, некоторые аспекты диагностики и лечения сердечной недостаточности у онкологических пациентов. **Результаты.** Анализ данных литературы показывает, что сердечно-сосудистые заболевания и рак имеют общие факторы риска. Выявлены несколько общих патофизиологических механизмов, связывающих СН с онкопроцессом. К ним относятся воспаление, окислительный стресс и нейрогуморальная активация. СН в настоящее время известна как частое осложнение агрессивной кардиотоксичной противоопухолевой терапии, которая может усугубить течение имеющейся СН или вызвать ее развитие. Последние эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают, что развитие онкологических заболеваний более распространено среди пациентов с ранее существовавшей СН. Хотя причина данной взаимосвязи еще не выявлена, предполагается, что сердечная недостаточность может быть проонкогенным состоянием. Существует несколько стратегий предотвращения и лечения токсичности различных химиотерапевтических препаратов. Все они основаны на точном отборе пациентов, краткосрочном и долгосрочном мониторинге, а также на методах лечения, которые могут предотвратить и отсрочить кардиальную дисфункцию. **Заключение.** До настоящего времени основным направлением кардиоонкологии была профилактика и лечение кардиотоксических эффектов химиотерапевтических препаратов. В этом контексте выяснение основных механизмов играет важную роль в разработке стратегий предотвращения кардиомиопатии, связанной с химиотерапией. Необходимо обратить внимание на то, что появляется все больше данных о том, что пациенты с сердечной недостаточностью имеют высокие риски развития онкопатологии, а значит, требуют к себе большего внимания. В целом, понимание прямых и косвенных механизмов связи между СН и раком может помочь в профилактике и ранней диагностике этих заболеваний.

Ключевые слова: кардиоонкология, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, кардиотоксичность, химиотерапия.

Халирахманов Айрат Файзелгаянович, ai.bolit@mail.ru

HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS

A.F. Khalirakhmanov[1,2], A.Z. Sharafeev[3], G.D. Gatuyatullina[1], S.V. Zinchenko[2], R.F. Gaifullina[1], A.A. Rizvanov[2]

Medical and Sanitary Unit, Kazan Federal University, Kazan, Russia[1]
1a, Chekhova str., 420012, Kazan, Russia. E-mail: aai.bolit@mail.ru[1]
Kazan Federal University, Kazan, Russia[2]
18, Kremlevskaya str., 420138, Kazan, Russia[2]
Chechen State University, Grozny, Russia[3]
32, Sheripova str., 364024, Grozny, Russia[3]

Abstract

The purpose of the study was to conduct a systematic review of data on the role of heart failure (HF) in the development of cancer, as well as to discuss problems dealing with diagnosis and treatment of heart failure in cancer patients. **Material and Methods.** A literature search was conducted using the Cochrane Library, Elibrary, Medline, and Embase databases over the past 7 years. The general mechanisms of heart failure and cancer, cardiotoxicity risk factors, and some aspects of the diagnosis and treatment of HF in cancer patients were analyzed. **Results.** The literature analysis indicates that cardiovascular disease and cancer have common risk factors. Several common pathophysiological mechanisms that associate HF with cancer have been identified. They include inflammation, oxidative stress, and neurohomonal activation. HF is known to be a common complication of aggressive cardiotoxic cancer therapy that can aggravate or trigger existing HF. Recent epidemiological studies have shown that the development of cancer is more common among patients with pre-existing HF. Although the reason for this relationship has not yet been identified, it is assumed that HF may be a pro-oncogenic condition. There are several strategies to prevent and treat toxicity of various chemotherapeutic drugs. They are all based on accurate patient selection, short- and long-term follow-up, and therapies that can prevent and delay cardiac dysfunction. **Conclusion.** The main goal of cardio-oncology is to prevent and treat of cardiotoxic effects of chemotherapy drugs. In this context, elucidation of the underlying mechanisms plays an important role in the development of strategies for the prevention of chemotherapy-associated cardiomyopathy. It is necessary to pay attention to the fact that there is more and more evidence that patients with HF have high risks of developing cancer, thereby requiring more attention. In general, understanding the direct and indirect mechanisms of the relationship between HF and cancer can help in the prevention and early diagnosis of these diseases.

Key words: cardio-oncology, heart failure, cancer, cardiotoxicity, chemotherapy.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) являются основными причинами смертности во всем мире. Распространенность этих состояний растет с возрастом населения и наличием общих факторов риска [1]. Наличие у пациента одновременно онкологического заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку каждое заболевание оказывает влияние на течение и лечение другого и, следовательно, на качество и продолжительность жизни пациентов [2]. Литературные данные говорят о том, что ЗНО и ССЗ имеют общие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, сахарный диабет. Увеличение продолжительности жизни населения земного шара приводит к росту числа пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (СН) и онкопатологией [3].

Вместе с тем СН в настоящее время известна как частое осложнение агрессивной кардиотоксичной противоопухолевой терапии, которая может усугубить течение имеющейся сердечной недостаточности или вызвать ее развитие. Первые сведения о кардиотоксичности химиопрепаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний, были описаны в отношении антрациклинов более пятидесяти лет назад [4]. С другой стороны, последние эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают, что развитие онкологических заболеваний более распространено среди пациентов с ранее существовавшей СН. Хотя причина данной взаимосвязи еще не выявлена, предполагается, что сердечная недостаточность может быть проонкогенным состоянием [5].

Подтверждено, что у пациентов с СН после инфаркта миокарда (ИМ) риск развития онкологического процесса в 2 раза выше, и он становится выше после 1,5 лет наблюдения [6]. В датском исследовании выявлен достоверно высокий риск развития рака у пациентов с СН со сниженной ФВ. Риск возникновения любого типа ЗНО был повышен с коэффициентом заболеваемости 1,24 (95 % ДИ 1,15–1,33, p<0,0001). Смертность от всех причин была выше у пациентов с СН и ЗНО по

сравнению с пациентами с ЗНО в общей популяции. Следует отметить, что в данном исследовании было выявлено, что прогноз у молодых пациентов с ЗНО и СН был хуже, чем у пациентов старшей возрастной группы [7].

В то время как механизмы, вызывающие повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных, были предметом интенсивного исследования, механизмы, приводящие к повышенному риску злокачественности у пациентов с СН, до сих пор не выяснены. В этой статье мы даем обзор механизмов, лежащих в основе связи между СН и раком [8].

Курение является хорошо известным фактором риска как для ССЗ, так и для онкологических заболеваний, в особенности рака легких и мочевого пузыря. Существует множество исследований, доказывающих связь между курением и ЗНО. Однако есть обнадеживающие наблюдения, которые установили снижение заболеваемости раком у пациентов, которые прекратили курить. Исследование 1486 пациентов, продолжавшееся более 20 лет, показало, что риск заболеваемости среди курильщиков составил 1,75 (95 %, ДИ 1,22–2,50), тогда как риск среди тех, кто бросил курить, составил 1,14 (ДИ 0,80–1,62) [9].

Артериальная гипертензия является распространенным и общепринятым фактором риска развития сердечной недостаточности. Как клинические, так и экспериментальные исследования демонстрируют причинно-следственную связь между гипертонией и ремоделированием миокарда [10]. Однако данных о связи онкологических заболеваний с повышенным давлением очень мало. Возможная связь гипертонии с онкологическими заболеваниями была рассмотрена в большом европейском когортном исследовании (n=577 799), в котором субъекты наблюдались в течение 12 лет. Каждое повышение артериального давления на 10 мм рт. ст. было сопряжено с ростом заболеваемости раком у мужчин (ОР 1,07, ДИ 1,04–1,09), хотя у женщин результаты были менее значительными (ОР 1,02, ДИ 1,00–1,05). Тем не менее как у мужчин, так и у женщин артериальное давление было связано со смертностью, связанной с раком (ОР 1,12, ДИ 1,08–1,15) и (ОР 1,06, ДИ 1,02–1,11), соответственно [11]. В другом исследовании сообщалось о повышении риска ЗНО почки на 5 и 7 % на каждые 10 мм рт. ст. систолического и диастолического давления соответственно [12]. Кроме того, было выявлено, что у пациентов с АГ риск развития колоректального рака на 11 % выше, чем в общей популяции. Также существуют данные о повышении риска развития рака молочной железы, эндометрия, аденокарциномы пищевода и рака печени [13, 14]. Таким образом, можно предположить наличие взаимосвязи между артериальной гипертензией и онкологическим процессом.

У пациентов с сахарным диабетом наблюдается повышенный риск развития сердечной недостаточности, так же как и у пациентов с сердечной недостаточностью частота развития сахарного диабета выше. Эту взаимосвязь объясняют хроническим воспалением, которое присутствует при данных патологиях [15]. Наличие сахарного диабета также связано с ростом заболеваемости ЗНО. Предполагаемые связи включают в себя: хроническое воспаление, окислительный стресс, прямые эффекты избыточной передачи сигналов глюкозы и инсулина. В ретроспективном исследовании итальянскими учеными было установлено, что риск развития онкологических заболеваний выше у пациентов с сахарным диабетом (ОР 1,22, ДИ 1,15–1,29). При дальнейшем наблюдении выявлено, что риск развития ЗНО возрастает у пациентов, получающих инсулинотерапию как в монотерапии, так и в комбинации с оральными сахароснижающими препаратами [16]. Метаанализы показали повышенный риск развития некоторых видов рака у пациентов с высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) [17].

Жировая ткань вырабатывает гормоны и активные вещества, такие как адипокины. Эстрогены, вырабатываемые жировой тканью, могут играть роль в развитии рака молочной железы и яичников. Одним из наиболее изученных адипокинов является лептин, обладающий пролиферативным действием [18]. Кроме того, лица с ожирением имеют повышенный уровень инсулина и IGF-1. Повышенный уровень IGF-1 был связан с риском развития онкологических заболеваний. Лица, достигшие нормальной массы тела, имеют меньший риск развития колоректального рака [19]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что при онкологических заболеваниях снижается уровень жирных кислот, которые являются источником энергии для миокарда [20].

Злокачественная опухоль может вызывать системные изменения в организме, влияя на метаболизм и гормональный фон. При многих формах онкопатологий изменяются уровни таких гормонов, как инсулин и глюкагон. Это связано с тем, что опухолевые клетки получают глюкозу независимо от инсулина в ущерб другим клеткам, в том числе кардиомиоцитам [21].

Помимо общих факторов риска, сердечная недостаточность и онкологические заболевания имеют несколько общих патофизиологических путей. К таковым относятся окислительный стресс, активирование нейрогуморальной системы, воспаление

Воспаление является основным объединяющим механизмом развития СН и рака. Многие исследования пациентов с СН выявили повышенный уровень маркеров воспаления и цитокинов, таких как С-реактивный белок, TNFα и интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 [22]. Воспаление имеет решающее значение для патогенеза атеросклероза, который

лежит в основе развития ишемической болезни сердца (ИБС), наиболее частой причины возникновения СН. В свою очередь, повреждение миокарда запускает активацию иммунной системы, вызывая высвобождение цитокинов и тем самым стимулируя порочный цикл самоподдерживающегося воспаления [23]. Микрососудистое эндотелиальное воспаление может иметь ключевое значение для диастолической дисфункции миокарда, приводя к развитию СН с сохранной фракцией выброса (ФВ), снижая биодоступность оксида азота и, таким образом, снижая активность протеинкиназы G в кардиомиоцитах [24]. В целом, множество клинических исследований показывают, что СН с сохраненной ФВ и сниженной ФВ связаны с состоянием хронического воспаления, но в настоящее время не решено, является последнее причиной или следствием дисфункции сердечной мышцы. Считается, что хроническое воспаление способно ускорить рост злокачественных новообразований. Таким образом, воспаление может опосредованно связывать СН и канцерогенез [25]. Наконец, воспаление, связанное с СН, может косвенно способствовать развитию онкологического процесса. Нарушение соотношения Т-клеток, повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) наблюдались у пациентов с СН. Эти изменения пагубно влияют на функцию иммунной системы, и, учитывая роль иммунной системы в развитии злокачественных образований, этим можно частично объяснять увеличение заболеваемости ЗНО при СН [26].

Активация ренин-ангиотензин-альдостерон-системы (РААС) является одним из центральных компенсаторных гомеостатических ответов при СН. Активация РААС изначально направлена на поддержание артериального давления и сердечного выброса с помощью вазоконстрикции и гипертрофии сердечной мышцы, однако хроническая активация пагубно влияет на большинство органов-мишеней, снабженных локальной РААС [27]. В большом количестве экспериментальных исследований подтверждено, что нейрогуморальная активация при СН способствует прогрессированию и распространению злокачественных новообразований с помощью множества механизмов. Проонкогенные эффекты преимущественно опосредованы β-адренорецепторами (β-АР), экспрессируемыми как раковыми клетками, так и незлокачественными клетками, формирующими микроокружение. В частности, было показано, что передача сигналов β-АР способствует росту опухоли, индуцирует образование кровеносных и лимфатических сосудов и способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к инвазии тканей и метастазированию [28]. Было выявлено, что повышенная экспрессия рецептора ангиотензина II типа 1 в биологии рака связана с более распространенными опухолями и худшим прогнозом [29]. Таким образом, нарушение нейрогуморальной регуляции, хроническое воспаление, окислительный стресс, дисфункция иммунной системы находятся в основе как онкопроцесса, так и сердечной недостаточности.

При сердечной недостаточности секретируются многочисленные белки, которые могут влиять на периферические органы, в том числе на опухоли. В ходе многолетних исследований было выявлено, что N-концевой натриуретический пептид (NT-proBNP), известный своей установленной диагностической и прогностической эффективностью при СН, также был связан с высоким риском развития рака [30]. Эти данные свидетельствуют о том, что секреция определенных биомаркеров не только сигнализирует о повреждении миокарда, но и влияет на отдаленный рост опухоли.

В настоящее время стало больше появляться информации об использовании циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров функции сердечно-сосудистой системы. МикроРНК модулируют различные клеточные процессы, в том числе пролиферацию, апоптоз, деление, старение клеток [31]. Следовательно, микроРНК участвуют в патогенезе многих заболеваний. На основании экспериментального скрининга микроРНК с использованием секвенирования были выделены 4 микроРНК, которые были активированы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: микроРНК – 24, микроРНК-125b, микроРНК – 195, микроРНК – 214 [32]. Интересно, что те же микро-РНК были выделены как онкогенные или опухолевые супрессоры при некоторых онкологических заболеваниях, таких как рак поджелудочной железы, аденокарцинома легкого и рак простаты [33]. Следовательно, микроРНК являются потенциальными связующими звеньями между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЗНО. Дальнейшие исследования в данной области могут помочь в ранней диагностике и лечении как онкологических заболеваний, так и ССЗ.

Заключение

До настоящего времени основным направлением кардиоонкологии была профилактика и лечение кардиотоксических эффектов химиотерапевтических препаратов. В этом контексте выяснение основных механизмов играет важную роль в разработке стратегий предотвращения кардиомиопатии, связанной с химиотерапией. Необходимо обратить внимание на то, что появляется все больше данных о том, что пациенты с сердечной недостаточностью имеют высокие риски развития онкопатологии, тем самым требуют к себе большего внимания. В целом, понимание прямых и косвенных механизмов связи между СН и раком может помочь в профилактике и ранней диагностике этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Hasin T., Gerber Y., McNallan Sh.M., Weston S.A., Kushwaha S.S., Nelson T.J., Cerhan J.R., Roger V.L.* Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (10): 881–6.

2. *Meijers W.C., de Boer R.A.* Common risk factors for heart failure and cancer. Cardiovasc Res. 2019 Apr 15; 115(5): 844–53. doi: 10.1093/cvr/cvz035.

3. *Anker M.S., von Haehling S., Landmesser U., Coats A.J.S., Anker S.D.* Cancer and heart failure-more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities. Eur J Heart Fail. 2018; 20(10): 1382–4. doi: 10.1002/ejhf.1252.

4. *Bertero E., Ameri P., Maack C.* Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Old and New Issues in Cardio-oncology. Card Fail Rev. 2019 May 24; 5(2): 106–111. doi: 10.15420/cfr.2019.1.2.

5. *Anker M.S., Lena A., Hadzibegovic S., Belenkov Y., Bergler-Klein J., de Boer R.A., Cohen-Solal A., Farmakis D., von Haehling S., López-Fernández T., Pudil R., Suter T., Tocchetti C.G., Lyon A.R. and for the Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology.* Modern-day cardio-oncology: report from the "Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure 2018". ESC Heart Failure. 2018; 5(6): 1083–91.

6. *Ameri P., Canepa M., Anker M.S., Belenkov Y., Bergler-Klein J., Cohen-Solal A., Farmakis D., López-Fernández T., Lainscak M., Pudil R., Ruschitska F., Seferovic P., Filippatos G., Coats A., Suter T., Von Haehling S., Ciardiello F., de Boer R.A., Lyon A.R., Tocchetti C.G.; Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology.* Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. Eur J Heart Fail. 2018; 20(5): 879–87. doi: 10.1002/ejhf.1165.

7. *Banke A., Schou M., Videbaek L., Møller J.E., Torp-Pedersen C., Gustafsson F., Dahl J.S., Køber L., Hildebrandt P.R., Gislason G.H.* Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. Eur J Heart Fail. 2016 Mar; 18(3): 260–6. doi: 10.1002/ejhf.472.

8. *Boffetta P., Malhorta J.* Impact of Heart Failure on Cancer Incidence. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(14): 1511–2.

9. *Lotan K., Goldbourt U., Gerber Y.* Smoking Status and Incidence of Cancer After Myocardial Infarction: A Follow-Up Study of over 20 Years. Am J Med. 2017 Sep; 130(9): 1084–91. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.052.

10. *Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J., Bjørge T., Ulmer H., Hallmans G., Lindkvist B., Selmer R., Nagel G., Tretli S., Concin H., Engeland A., Jonsson H., Stattin P.* Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension. 2012 Apr; 59(4): 802–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.

11. *Adlam D., Peake M.D.* Cancer and heart disease: new bedfellows in the cardiovascular landscape. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017 Jul 1; 3(3): 168–70. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx002.

12. *Seretis A., Cividini S., Markozannes G., Tseretopoulou X., Lopez D.S., Ntzani E.E., Tsilidis K.K.* Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Sci Rep. 2019; 9: 8565. doi: 10.1038/s41598-019-45014-4.

13. *Mahabadi A.A., Rischpler Ch.* Cardiovascular imaging in cardio-oncology. J Thor Dis. 2018; 10: 4351–66.

14. *Han H., Guo W., Shi W., Yu Y., Zhang Y., Ye X., He J.* Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017; 7: 44877. doi: 10.1038/srep44877.

15. *Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S., Ntzani E.E., Ioannidis J.P.A.* Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ. 2015. doi: 10.1136/bmj.g7607.

16. *Ballotari P., Vicentini M., Manicardi V., Gallo M, Ranieri S.Ch., Greci M., Rossi P.G.* Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. BMC Cancer. 2017; 17: 7036.

17. *Lena A., Coats A.J.S., Anker M.S.* Metabolic disorders in heart failure and cancer. ESC Heart Fail. 2018 Dec; 5(6): 1092–8. doi: 10.1002/ehf2.12389.

18. *Brancaccio M., Piozzi F., Hirsch E., Ghigo A.* Mechanismus underlying the cross-talk between heart and cancer. Physiol Society. 2019; 598 (14): 3015–27. doi: 10.1113/JP276746.

19. *Meijers W.C., de Boer R.A.* Common risk factors for heart failure and cancer. Cardiovasc Res. 2019 Apr 15; 115(5): 844–53. doi: 10.1093/cvr/cvz035.

20. *Nohria A.* Double Jeopardy: Cancer and Heart Failure. J Card Fail. 2019 Jul; 25(7): 522–3. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.05.002.

21. *Masson R., Titievsky L., Corley D.A., Zhao W., Lopez A.R., Schneider J., Zaroff J.G.* Incidence rates of cardiovascular outcomes in a community-based population of cancer patients. Cancer Med. 2019 Dec; 8(18): 7913–23. doi: 10.1002/cam4.2657.

22. *Bloom M.W., Hamo C.E., Cardinale D., Ky B., Nohria A., Baer L., Skopicki H., Lenihan D.J., Gheorghiade M., Lyon A.R., Butler J.* Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. Circ Heart Fail. 2016 Jan; 9(1). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.

23. *Suthahar N., Meijers W.C., Brouwers F.P., Heerspink H.J.L., Gansevoort R.T., van der Harst P., Bakker S.J.L., de Boer R.A.* Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. Int J Cardiol. 2018; 250: 188–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.035.

24. *Thavendiranathan P., Nolan M.T.* An emerging epidemic: cancer and heart failure. Clin Sci (Lond). 2017; 131(2): 113–21. doi: 10.1042/CS20160412.

25. *Bianco C.M., Al-Kindi S.G., Oliveira G.H.* Advanced Heart Failure Therapies for Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. Heart Fail Clin. 2017 Apr; 13(2): 327–36. doi: 10.1016/j.hfc.2016.12.005.

26. *Guha A., Dey A.K., Armanious M., Dodd K., Bonsu J., Jneid H., Abraham W., Fradley M.G., Addison D.* Health care utilization and mortality associated with heart failure-related admissions among cancer patients. ESC Heart Fail. 2019 Aug; 6(4): 733–46. doi: 10.1002/ehf2.12450.

27. *de Boer R.A., Meijers W.C., van der Meer P., van Veldhuisen D.J.* Cancer and heart disease: associations and relations. Eur J Heart Fail. 2019 Dec; 21(12): 1515–25. doi: 10.1002/ejhf.1539.

28. *Zhang H., Gao Y., Wang L., Tian L., An N., Yang X., Li X., Tian C., Yuan M., Xiong X., Liu N., Shang H., Xing Y.* Does heart failure increase the risk of incident cancer? A meta-analysis and systematic review. Heart Fail Rev. 2020 Nov; 25(6): 949–55. doi: 10.1007/s10741-019-09876-0.

29. *Habibian M., Lyon A.R.* Monitoring the heart during cancer therapy. Eur Heart J Suppl. 2019 Dec; 21: 44–9. doi: 10.1093/eurheartj/suz230.

30. *Romano S., Fratini S., Ricevuto E., Procaccini V., Stifano G., Mancini M., Di Mauro M., Ficorella C., Penco M.* Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. Br J Cancer. 2011; 105(11): 1663–8. doi: 10.1038/bjc.2011.439.

31. *Leptidis S., El Azzouzi H., Lok S.I., de Weger R., Olieslagers S., Kisters N., Silva G.J., Heymans S., Cuppen E., Berezikov E., De Windt L.J., da Costa Martins P.* A deep sequencing approach to uncover the miRNOME in the human heart. PLoS One. 2013; 8(2). doi: 10.1371/journal.pone.0057800.

32. *Zhu X., Wang H., Liu F., Chen L., Luo W., Su P., Li W., Yu L., Yang X., Cai J.* Identification of micro-RNA networks in end-stage heart failure because of dilated cardiomyopathy. J Cell Mol Med. 2013 Sep; 17(9): 1173–87. doi: 10.1111/jcmm.12096.

33. *Katoh M.* Cardio-miRNAs and onco-miRNAs: circulating miRNA-based diagnostics for non-cancerous and cancerous diseases. Front Cell Dev Biol. 2014 Oct 16; 2: 61. doi: 10.3389/fcell.2014.00061.

Поступила/Received 15.03.2020
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Халирахманов Айрат Файзелгаянович, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). E-mail: ai.bolit@mail.ru.

Шарафеев Айдар Зайтунович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»; руководитель службы кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, ГБУ «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева» (г. Грозный, Россия). ORCID ID 0000-0002-3483-7103: SCOPUS Author ID 57193997123.

Гатиятуллина Гузель Дилюсовна, врач-кардиолог отделения кардиологии № 1 медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия).
Зинченко Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия).
Гайфуллина Раушания Фаритовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; первый заместитель главного врача по лечебной работе медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия).
Ризванов Альберт Анатольевич, доктор биологических наук, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, Почетный профессор фундаментальной медицины Ноттингемского университета (Ноттингем, Великобритания; директор Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, главный научный сотрудник, профессор кафедры генетики, Институт фундаментальной медицины и биологии; заведующий отделом поисковых исследований НОЦ фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Халирахманов Айрат Файзелгаянович: разработка концепции научной работы, окончательное одобрение статьи.
Шарафеев Айдар Зайтунович: анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных, внесение ценного интеллектуального содержания.
Гатиятуллина Гузель Дилюсовна: поиск и обработка литературных данных, составление черновика работы.
Зинченко Сергей Викторович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного ителлектуального содержания.
Гайфуллина Раушания Фаритовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ризванов Альберт Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Airat F. Khalirakhmanov, MD, PhD, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, University Hospital; Senior Lecturer at the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Kazan Federal University (Kazan, Russia). E-mail: ai.bolit@mail.ru.
Aidar Z. Sharafeev, MD, DSc, Professor, Surgery Department, Chechen State University; Head of the Department of Cardiology, X-ray Endovascular and Cardiovascular Surgery, Sh. Ependiev Republican Clinical Hospital (Grozny, Russia). ORCID: 0000-0002-3483-7103. Author ID (Scopus): 57193997123.
Guzel D. Gatiyatullina, MD, Cardiologist, Cardiology Department, University Hospital, Kazan Federal University (Kazan, Russia).
Sergey V. Zinchenko, MD, Professor, Surgery Department, Kazan Federal University (Kazan, Russia).
Raushania F. Gaifullina, PhD, MD, Associate Professor, Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Kazan Federal University, Deputy Chief Physician for Inpatient Care University Hospital, Kazan Federal University (Kazan, Russia).
Albert A. Rizvanov, MD, Professor, Corresponding Member of the Tatarstan Academy of Sciences, Honorary Professor of Fundamental Medicine, University of Nottingham, UK. Director of Clinical Research Center for Precision and Regenerative Medicine, Chief Researcher, Professor of the Department of Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Head of the Department of Exploratory Research, Scientific and Educational Center of Pharmaceutics, Kazan Federal University (Kazan, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Airat F. Khalirakhmanov: concept development, study design, final approval of the manuscript.
Aidar Z. Sharafeev: data analisis, literature review, critical review with valuable intellectual content.
Guzel D. Gatiyatullina: concept design, literature review, drafting of manuscript.
Sergey V. Zinchenko: data analisis, critical review with valuable intellectual content.
Raushania F. Gaifullina: data analisis, critical review with valuable intellectual content.
Albert A. Rizvanov: data analisis, critical review with valuable intellectual content.

Funding
This study required no funding
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-120-133
УДК: 616-006-08:575.113

Для цитирования: *Кечин А.А., Андриянова А.И., Филипенко М.Л.* Структурные перестройки генов *NTRK*: характеристика, методы детекции и таргетная терапия онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 120–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-120-133
For citation: *Kechin A.A., Andriyanova A.I., Filipenko M.L.* Sructural rearrangements of *NTRK* genes: characteristics, methods of detection and targeted therapy for cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 120–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-120-133

СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНОВ *NTRK*: ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.А. Кечин[1,2], А.И. Андриянова[2], М.Л. Филипенко[1,2]

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия[1]
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8[1]
Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия[2]
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2[2]

Аннотация

Введение. В ноябре 2018 г. FDA одобрило применение ларотректениба для лечения распространенных солидных опухолей, содержащих слияния с генами *NTRK* других генов, в августе 2019 г. – энтректиниб. **Цель исследования** – представить современные данные о структуре и функциях генов *NTRK*, частоте встречаемости перестроек с их участием, последствиях от их возникновения на клеточном уровне, методах детекции таких перестроек, а также о таргетных препаратах, применяемых при наличии химерных генов *NTRK*. **Материал и методы.** Поиск статей осуществлялся в базах данных PubMed NCBI, Web of Science, Scopus. **Результаты.** Продукты генов *NTRK* являются рецепторами к нейротрофинам, и их высокая экспрессия в норме наблюдается только в узком диапазоне типов тканей. Внутрихромосомные или межхромосомные перестройки приводят к значительному повышению уровня экспрессии химерного гена благодаря попаданию под сильный промотор гена-партнера. Высокая транскрипционная активность такого гена наряду с постоянным включением киназной активности белкового продукта приводят к включению метаболических путей, отвечающих за уход клетки от апоптоза и нарушение регуляции клеточного цикла. Встречаемость химерных генов *NTRK* варьирует между различными типами опухолей, с наиболее высокой (до 90 %) – при редко встречающихся онкологических заболеваниях (секреторная карцинома молочной железы, секреторная карцинома слюнных желез, врождённая мезобластическая нефрома, детская фибросаркома). Новые таргетные препараты (ларотректениб и энтректиниб) имеют высокую эффективность подавления роста опухоли, несущей перестройки *NTRK*, вне зависимости от типа опухоли. В связи с этим актуальными представляются внедрение новых высокоточных методов детекции химерных генов *NTRK*, а также исследование механизмов развития резистентности с предположением способов ее преодоления. **Заключение.** Перестройки генов *NTRK* встречаются достаточно часто при различных видах онкологии и являются эффективной мишенью для современных таргетных препаратов.

Ключевые слова: *NTRK,* химерные гены, таргетная терапия, метаболические пути, TRK-ингибиторы, диагностика.

Кечин Андрей Андреевич, aa_kechin@niboch.nsc.ru

STRUCTURAL REARRANGEMENTS OF *NTRK* GENES: CHARACTERISTICS, METHODS OF DETECTION AND TARGETED THERAPY FOR CANCER

A.A. Kechin[1,2], A.I. Andriyanova[2], M.L. Filipenko[1,2]

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia[1]
8, Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia[1]
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia[2]
2, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia[2]

Abstract

Background. The first-generation TRK inhibitors, larotrectinib and entrectinib, were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of advanced solid tumors harboring *NTRK* gene fusions in November 2018 and in August 2019, respectively. **The purpose of the study** was to present up-to-date data on the structure and functions of NTRK genes, the frequency of occurrence of rearrangements with their participation, the consequences of their occurrence at the cellular level, methods of detecting such rearrangements, as well as targeted drugs used in the presence of chimeric *NTRK* genes. **Material and Methods.** A systemic literature search was conducted in PubMed NCBI, Web of Science, Scopus databases. **Results.** The products of *NTRK* genes are receptors for neurotrophins, and their high expression is normally observed only in a narrow range of tissue types. Intrachromosomal or interchromosomal rearrangements lead to a significant increase in the level of expression of the chimeric gene regulated by the strong promoter of the partner gene. The high transcriptional activity of such a gene, along with the constant activation of the kinase activity of the protein product, leads to the activation of metabolic pathways responsible for cell escape from apoptosis and disruption of the regulation of the cell cycle. The occurrence of chimeric *NTRK* genes varies between different types of tumors, with the highest (up to 90 %) in rare cancers (secretory carcinoma of the breast, secretory carcinoma of the salivary glands, congenital mesoblastic nephroma, children's fibrosarcoma). Larotrectinib and entrectinib are highly effective targeted drugs in suppressing the growth of a tumor carrying *NTRK* rearrangements, regardless of the type of tumor. In this regard, the introduction of new high-precision methods for the detection of chimeric *NTRK* genes, as well as the study of the mechanisms of the development of resistance with the assumption of ways to overcome it, seems relevant. **Conclusion.** Rearrangements of *NTRK* genes are quite common in various types of oncology and are an effective target for modern targeted drugs.

Key words: *NTRK*, **gene fusions, targeted therapy, metabolic pathways, TRK inhibitors, diagnostics.**

NTRK рецепторы. Открытие и строение

Продуктами генов *NTRK* (neurotrophin tropomyosin receptor kinase) являются тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам (TRK): TRKA (ген *NTRK1*), TRKB (*NTRK2*) и TRKC (*NTRK3*). TRK-семество было так названо в честь онкогена, выделенного в 1982 г. из опухоли толстой кишки [1]. Этот онкоген представлял собой последовательность семи из восьми экзонов немышечного тропомиозина, присоединённую к 3'-фрагменту гена *NTRK1*, содержащего экзоны, кодирующие трансмембранный и цитоплазматический домены. В 1989 г. была получена кДНК протоонкогена *NTRK1* и описан его продукт, TRKA, как белок, состоящий из 790 аминокислот. TRKA представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 140 кДа, который изначально образуется в виде предшественника с молекулярной массой 110 кДа и затем подвергается дальнейшему гликозилированию по мере транспортирования к плазматической мембране [2, 3]. В 1991 г. было доказано, что TRKA экспрессируется в нервной системе и фосфорилируется при связывании с нейротрофином – фактором роста нейронов (NGF – nerve growth factor) [4, 5]. Гены *NTRK2* и *NTRK3* обладают высокой гомологией с геном *NTRK1*, и сравнение их последовательностей с другими трансмембранными тирозинкиназами показало, что они составляют новую отдельную группу тирозинкиназных рецепторов, ассоциированных с поверхностью клетки [6].

В норме TRK участвуют в развитии и функционировании нервных тканей: дифференцировке, пролиферации, формировании синапсов, аксонов и дендритов, мембранном транспорте [7]. TRK-рецепторы имеют внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный регионы, последний из которых содержит тирозинкиназный домен. Внеклеточный домен включает в себя два кластера, богатых цистеином (C1 и C2), между которыми расположены три 24-аминокислотных повтора, обогащенных лейцином (LRR – leucine rich repeat). Между C2 и трансмембранным доменом находятся

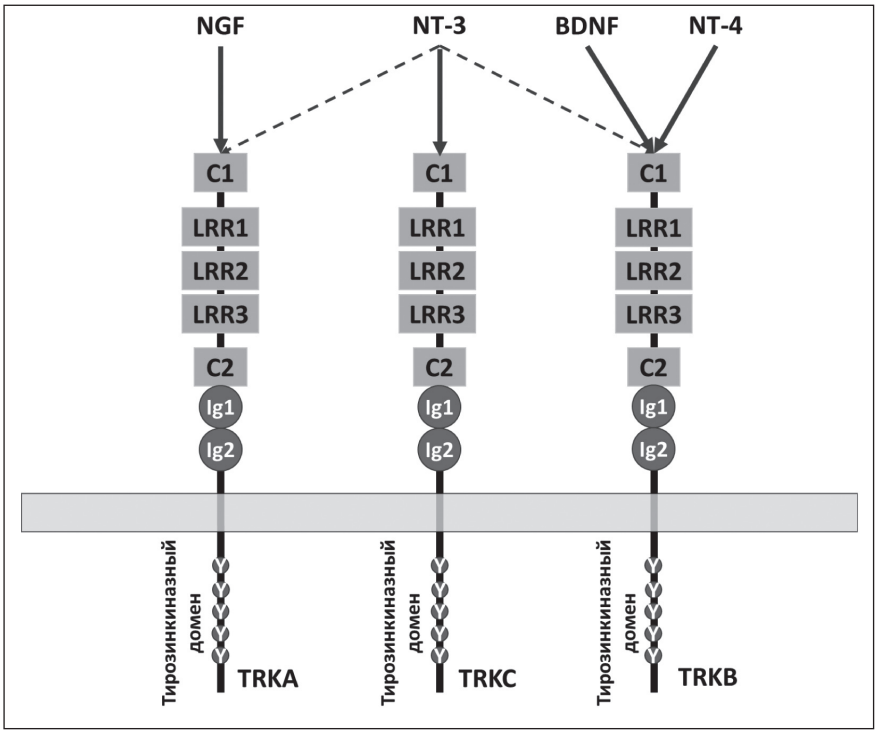


Рис. 1. Структура TRK-рецепторов и взаимодействующие с ними нейротрофины
Fig. 1. The structure of TRK receptors and the neurotrophins interacting with them

два иммуноглобулин-подобных домена (Ig1 и Ig2) (рис. 1).

Основная функция TRK-рецепторов осуществляется путем связывания со специфическими лигандами – нейротрофинами: NGF, нейротрофическим фактором мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), нейротрофином-3 (NT-3) и нейротрофином-4 (NT-4). NGF связывается исключительно с TRKA [8], BDNF и NT-4 – с TRKB [9], NT-3 способен связываться со всеми TRK-рецепторами, но аффинность связывания с TRKC наибольшая [10, 11]. Нейротрофины связываются с рецепторами в виде димеров, из-за чего возможно взаимодействие одновременно с двумя рецепторами [12]. При этом вторым рецептором может выступать не только TRK, но и p75-рецептор к нейротрофинам ($p75^{NTR}$), регулируя тем самым количество нейротрофина, необходимого для передачи сигнала [13].

Метаболические пути, активируемые TRK-рецепторами

Основные работы, описывающие молекулярные механизмы проведения сигнала через TRK, были выполнены на клетках феохромоцитомы надпочечников крыс (PC12), которые экспрессировали TRKA и p75 и использовались в качестве модельной клеточной линии для симпатических нейронов [14]. В отличие от первичных нейронов, эти клетки продолжают делиться, и у них отсутствует специализация частей клетки на аксон и дендриты. Поэтому первые работы описывали молекулярные механизмы проведения сигнала через TRK, базируясь на NGF и TRKA. Результаты этих работ были экстраполированы на TRKB и TRKC. После изучения механизмов передачи сигналов от TRK-рецепторов как в первичных нейронах, так и за пределами нервной системы стало ясно, что многие пути являются общими для активации разных TRK-рецепторов, в то время как некоторые запускаются TRK-специфично или тканеспецифично.

При связывании нейротрофинов с TRK-рецепторами происходит димеризация рецепторов и аутофосфорилирование по остаткам тирозина, находящимся внутри клетки [15]. В частности, фосфорилируются Y676, Y680 и Y681 в TRKA и соответствующие аминокислотные остатки в TRKB и TRKC, которые расположены в активационной петле киназного домена. Фосфорилирование этих остатков тирозина необходимо для полной активации киназы [16]. Дополнительное фосфорилирование Y496 и Y791 TRKA и соответствующих аминокислотных остатков TRKB и TRKC усиливает внутриклеточный сигнал. Фосфорилированный Y496 привлекает трансформирующий белок SHC и субстрат рецептора фактора роста фибробластов 2 (FRS2 – fibroblast growth factor receptor substrate 2), в то время как фосфорилированный Y791 взаимодействует с фосфолипазой фосфоинозитида Cγ (PLCγ – phosphoinositide phospholipase Cγ) (рис. 2) [17]. Этими белками активируются другие внутриклеточные эффекторы, в том числе участники сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK – mitogen-activated proteinkinase), фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase) и протеинкиназы C (PKC). Каждый активированный таким образом сигнальный путь регулирует транскрипцию генов, участвующих в дифференцировке

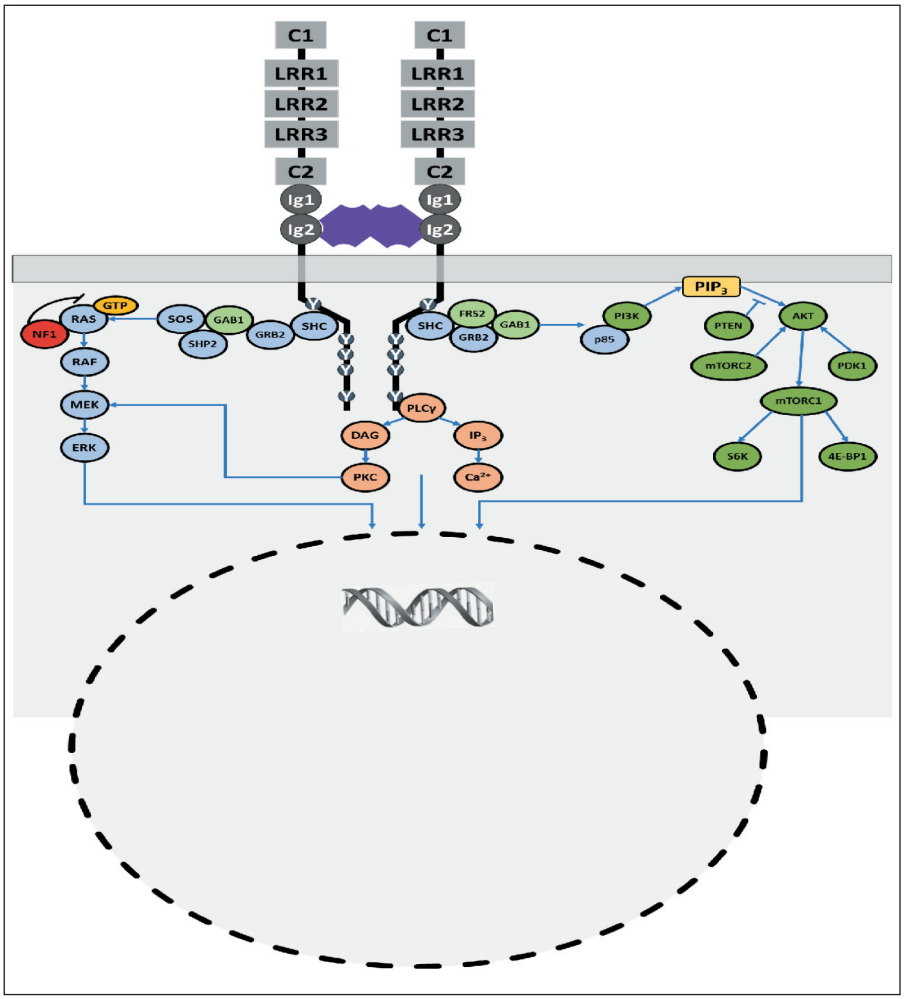


Рис. 2. Метаболические пути, в которых участвуют TRK-рецепторы
Fig. 2. Metabolic pathways involving TRK receptors

и выживании нейронов, в том числе регулируются гены, кодирующие транскрипционные факторы-белки, связывающиеся с элементами ответа на циклический АМФ (CREB – cyclic AMP response element-binding protein) [14].

NTRK-химерные гены.
Наиболее частые гены-партнеры

Онкогенная активация TRK-рецепторов происходит в результате формирования химерных *NTRK*-генов. В результате внутрихромосомной или межхромосомной перестройки образуется химерный ген, содержащий на 3'-конце последовательность киназного домена NTRK, присоединённую к 5'-последовательности гена-партнёра. Продукт такого гена – химерный белок – обладает свойством лиганд-независимой активации киназного домена [15, 18]. В химерных генах различных киназ последовательность гена-партнёра часто содержит олигомеризационные домены: суперспирализованные домены, цинковые пальцы или WD-повторы (мотивы из ~40 а.о., заканчивающихся триптофаном и аспартатом), которые требуются для димеризации и активации киназы в некоторых случаях. Поэтому преобладающая часть генов-партнёров *NTRK* содержит в своём составе такие домены (например, *TPM3*, *LMNA*, *PAN3*, *TFG* содержат в своём составе суперспирализованные домены, *IRF2BP2* и *TRAF2* – цинковые пальцы, *RFWD2*, *STRN*, *EML4* – WD-повторы). Но также известны гены-партнёры с другим механизмом димеризации, либо не содержащие соответствующих доменов (*ETV6*, *BCR*, *CD74*), либо имеющие неизвестный механизм димеризации (*AFAP1*, *LYN*). Одним из альтернативных механизмов является замещение автоингибирующего домена, находящегося во внеклеточной области TRK-рецептора, последовательностью гена-партнёра.

Также в результате иммуногистохимического анализа было показано, что ген-партнёр может отвечать за расположение химерного белка в клетке, причем это относится не только к химерным TRK-рецепторам, но и к другим киназам (например, ALK) [19]. В опухолях с перестройками *NTRK1-LMNA* при иммуногистохимическом окрашивании проявлялся характерный паттерн окрашивания ядерной мембраны, что связано с биологической ролью гена *LMNA*, кодирующего ламин A/C – структурный компонент внутренней ядерной мембраны. Среди всех перестроек *NTRK* чаще других встречаются *ETV6-NTRK3* и *TPM3-NTRK1* [20].

Встречаемость NTRK-химерных генов в разных типах опухолей

По частоте возникновения перестроек NTRK злокачественные опухоли можно отнести к двум основным категориям:

– редко встречающиеся типы опухолей с частотой перестроек *NTRK* более 90 %, например, секреторная карцинома молочной железы, секреторная карцинома слюнных желез, врождённая мезобластическая нефрома, детская фибросаркома [21–25];

– более распространённые типы рака с низкой частотой перестроек *NTRK* (до 25 %), к которым относятся рак молочной железы, колоректальный рак, рак лёгкого, меланома, папиллярный рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, гастроинтестинальные стромальные опухоли, глиомы у детей и др. [21].

Секреторная карцинома молочной железы – редкий подтип инфильтративной карциномы протоков, в более чем 90 % случаев содержащий химерный ген *ETV6-NTRK3* [26–28]. В 2010 г. описан так называемый аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC – mammary analogue secretory carcinoma) – секреторная карцинома слюнной железы, также содержащая перестройки *ETV6-NTRK3* в более чем 90 % случаев [29]. Сравнение геномов показало, что секреторная карцинома молочной железы генетически ближе к секреторной карциноме слюнной железы, чем к другим типам опухолей молочной железы [26]. Недавно обнаружены подтипы секреторной карциномы слюнной железы, содержащие перестройки *ETV6-RET* [30]. Также были описаны случаи секреторной карциномы щитовидной железы (также известной как аналог секреторной карциномы щитовидной железы) и кожи, содержащие перестройки *ETV6-NTRK3* [31].

Врождённая мезобластическая нефрома – редкий тип опухолей почек, в основном возникает в младенчестве или у маленьких детей, почти в каждом случае причиной являются перестройки *ETV6-NTRK3*, которые обычно сопровождаются трисомией по 11 хромосоме [31, 32]. Но встречаются опухоли этого типа и с другими *NTRK*-перестройками [33]. Детская фибросаркома – редкий тип саркомы мягких тканей, не относящийся к рабдомиосаркомам, возникающий в течение первых лет жизни. Показано, что частота перестроек *ETV6-NTRK3* в этом типе опухолей колеблется от 70 до 91 % [34]. При этом также были описаны перестройки *LMNA-NTRK1* и *EML4-NTRK3*, встречающиеся намного реже [33, 35, 36].

При анализе 112 случаев глиом у детей было выявлено 8 (7 %) опухолей, содержащих перестройки генов *NTRK*, из которых 4 были обнаружены у 10 детей моложе 3 лет с глиомами, развившимися не из стволовых клеток мозга (40 %) [37]. При изучении глиом, возникших у взрослых, перестройки *NTRK* были обнаружены в 2 % случаев (8 из 390), при этом 75 % перестроек составляли химерные гены *NTRK2* [38].

Перестройки *NTRK* у детей с папиллярным раком щитовидной железы обнаруживаются в 26 % случаев [39], у взрослых частота встречаемости перестроек *NTRK* при раке щитовидной железы составляет менее 10 % [20].

В распространённых типах злокачественных новообразований (рак молочной железы, рак лёгкого, колоректальный рак, меланома, рак поджелудочной железы, опухоли головы и шеи, почечные карциномы, саркомы мягких тканей и не желудочно-кишечного происхождения, гастроинтестинальные стромальные опухоли) частота перестроек *NTRK* варьирует от 0,1 до 2 % [22].

В гематологических опухолях *NTRK*-перестройки встречаются достаточно редко, в основном при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). В исследовании 2018 г. проведено секвенирование ДНК и РНК из гематологических опухолей 7311 пациентов, из которых у 8 (0,1 %) обнаружены перестройки *NTRK* [21]. Три случая составляли опухоли, развившиеся из гистиоцитов (*LMNA-NTRK1*, *TFG-NTRK1*) и дендритных клеток (*TPR-NTRK1*) с частотой перестроек 3,8 % (3 из 78), 1 случай ОЛЛ (*ETV6-NTRK3*; 1 из 659; 0,15 %), 2 случая ОМЛ (*ETV6-NTRK2*, *ETV6-NTRK3*; 2 из 1201; 0,17 %).

Метаболические пути химерных TRK-белков

Через химерные TRK-белки запускаются те же молекулярные механизмы проведения сигнала, что и через TRK-рецепторы без перестроек, однако возможна тканеспецифичность. Например, химерный белок гена *ETV6-NTRK3*, выявляемый почти во всех случаях MASC, чаще всего передает сигнал через Ras-ERK, но при экспрессии в Ba/F3-клетках (лимфоциты мыши) – преимущественно через PLCγ-путь [23]. В клеточных линиях рака лёгкого и колоректального рака с перестройками *NTRK1* преобладающей является передача сигнала через SHC–RAS–MAPK, но была описана и активация PI3K и STAT3 путей [40]. Преобладание определенных путей активации также зависит не только от типа ткани, но и от локализации химерного белка, которая частично определяется геном-партнёром.

Таргетные препараты ларотректиниб и энтректиниб

Ларотректиниб и энтректиниб –TRK-ингибиторы первого поколения, действующие на TRKA-, TRKB- и TRKC-рецепторы [15, 18]. Для ингибирования TRKA/B/C половина максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) ларотректиниба составляет 5–11 нМ, энтректиниба – 1–5 нМ [22, 41]. Данные препараты отличаются по специфичности действия на киназные рецепторы. Ларотрек-

тиниб действует TRK-селективно, специфичность связывания с TRK-рецепторами более чем в 100 раз выше по сравнению с другими 229 киназными рецепторами и более чем в 1000 раз выше по сравнению с другими 80 мишенями, не входящими в группу киназных рецепторов [40]. Энтректиниб – мультикиназный ингибитор, проявляющий активность в отношении ALK (IC_{50}=1,6 нМ), ROS1 (IC_{50}=0,2 нМ) и TRKA/B/C [42, 43]. Ларотректиниб эффективно замедляет рост клеточных линий или ксенографтов, содержащих перестройки *TPM3-NTRK1*, *MPRIP-NTRK1*, *TRIM24-NTRK2* или *ETV6-NTRK3*, что связано с ингибированием RAF-MEK-ERK или PI3K-AKT сигнальных путей [44]. Сходным образом энтректиниб ингибирует рост клеточных линий и ксенографтов, содержащих *LMNA-NTRK1* или *EVT6-NTRK3* [43].

Имеются другие мультикиназные ингибиторы, одобренные к применению против других перестроек: кабозантиниб, кризотиниб, нинтеданиб, понатиниб, а также препараты, находящиеся на различных стадиях клинических исследований: алтиратиниб, форетиниб, лестауртиниб, мерестиниб, MGCD516, PLX7486, DS-6051b и TSR-011 [15]. Активность этих мультикиназных ингибиторов варьирует по отношению к TRKA/B/C. Причём некоторые из них имеют менее выраженный эффект по сравнению с ларотректинибом и энтректинибом, а также клинический эффект части этих ингибиторов в отношении TRK-рецепторов изучен недостаточно.

Клинические исследования ингибиторов химерных TRK-рецепторов

В настоящее время преимущественно применяется стратегия испытания противоопухолевых препаратов по типу «корзины» (basket trial), в рамках которой принимают участие пациенты, у которых имеются определённые генетические маркеры, независимо от типа рака. Больные получают препарат, нацеленный на специфические мутации или биомаркеры, найденные в опухолях. Такая стратегия позволяет проводить более быстрое тестирование.

Для оценки эффективности ларотректиниба при терапии опухолей, содержащих перестройки *NTRK*, проведены следующие клинические испытания: испытания I фазы среди взрослых (NCT02122913), фаза I/II испытаний среди детей (SCOUT, NCT02637687) и испытания II фазы по типу «корзины» среди взрослых и подростков (NAVIGATE, NCT02576431) [22]. По результатам лечения 55 пациентов разных возрастов и с разными опухолями опубликованы данные, согласно которым доля больных с объективным ответом (ORR – objective response rate) составила 75 % (CI_{95}: 61–85 %), с полным ответом на терапию (CRR – complete response rate) – 13 %. Вскоре набор данных был расширен: полный список включал 159 пациентов, в возрасте от 1 мес до 84 лет с различными злокачественными новообразованиями, содержащими TRK [45]. Чаще всего это были пациенты с секреторной карциномой, детской фибросаркомой (18 %), раком щитовидной железы (16 %), слюнных желез (13 %) и легкого (8 %). Большая часть перестроек включала химерные гены *NTRK1* (40 %) или *NTRK3* (55 %), обнаруженные с помощью молекулярного профилирования опухолей. Результирующий ORR составил 79 % (CI_{95}: 72–85 %), ответ не зависел от типа опухоли, возраста, типа гена *NTRK* и гена-партнёра. Полный ответ наблюдался у 16 % пациентов, частичный – у 63 %. Медиана времени до ответа составила 1,8 мес, средняя продолжительность жизни до прогрессирования (PFS – median progression-free survival) – 28,3 мес, медиана общей выживаемости (OS – overall survival) – 44,4 мес [45]. У 5 % пациентов (6/122) обнаружены метастазы в мозг, ORR на ларотректиниб составил 60 %. У двух пациентов с метастазами в мозг при аденокарциноме лёгкого и раке молочной железы применение ларотректиниба привело к полному ответу [46]. В ноябре 2018 г. FDA одобрило применение ларотректиниба для лечения взрослых и педиатрических злокачественных опухолей при наличии в них перестроек генов *NTRK*.

При клинических испытаниях энтректиниба STARTRK-2, STARTRK-1 и ALKA-372-001 получены следующие данные: терапию получали 54 пациента с солидными опухолями, содержащими перестройки *NTRK* (*NTRK1* – 41 %, *NTRK3* – 57 %), ORR составил 57 % (CI_{95}: 43–71 %), полный ответ наблюдался у 7 % пациентов [47]. Ответ был одинаковый вне зависимости от типа опухоли или гена *NTRK* с перестройкой. Медиана продолжительности ответа составила 10 мес, медиана PFS – 11 мес, OS – 21 мес. В этих испытаниях принимали участие взрослые, средний возраст составил 58 лет (21–83 года). Причём у 12/54 пациентов с метастазами в центральную нервную систему (ЦНС). В этих случаях ORR составил 55 % (CI_{95}: 23–83 %), полный и частичный ответы наблюдались в 27 % случаев, средняя продолжительность времени до прогрессирования после терапии – 14,3 мес.

В 2019 г. представлены результаты клинического испытания энтректиниба у детей [48]. В STARTRK-NG получили терапию 7 пациентов, среди них трое с глиомой, один с меланомой, один с эмбриональной опухолью ЦНС, двое с врождённой фибросаркомой. Большая часть перестроек включала *NTRK3* (n=4). У 6 пациентов опухоль уменьшилась более чем в половину, наибольшая продолжительность положительного ответа составила 15 мес.

В начале 2019 г. FDA на основании результатов клинических исследований ALKA-372-001, STARTRK-1 и STARTRK-2 предоставило право на приоритетное рассмотрение энтректиниба для лечения взрослых и детей с солидными *NTRK*-зависимыми опухолями, при наличии прогрес-

сирования после предшествующей терапии или в качестве первой линии терапии при отсутствии существующих стандартных методов лечения, а также для лечения больных с метастатическим ROS1-положительным немелкоклеточным раком легкого.

Для гематологических опухолей клинические испытания ларотректиниба и энтректиниба пока не проведены. На клеточных линиях (HMC-1, HMC-1.2), а также на мышах, которым ксенотрансплантировали клетки линии HMC-1, было показано, что применение энтректиниба уменьшает активацию TRKA [49]. Также в *in vitro* и *in vivo* моделях было показано, что при ингибировании TRKA восстанавливается чувствительность клеток к ингибированию рецептора KIT [49].

На клеточных линиях IMS-M2 и M0-91, выделенных от пациентов с ОМЛ и содержащих перестройки *ETV6-NTRK3*, после применения энтректиниба в наномолярных концентрациях (0,47 и 0,65 нМ соответственно) наблюдалось ингибирование пролиферации, а также вступление клеток в апоптоз [50].

При применении ларотректиниба и кризотиниба на *in vivo* модели *ETV6-NTRK3* ОЛЛ было зафиксировано TRK-ингибирование с полным подавлением пролиферации опухолевых клеток, причём ларотректиниб был примерно в 20 раз эффективнее, что является предпосылкой для проверки больных с ОЛЛ на наличие *ETV6-NTRK3* перестроек и клинических испытаний TRK-ингибиторов для гематологических опухолей, содержащих эти типы перестроек [51].

Выявлено значительное ингибирующее действие ларотректиниба на клеточные линии, полученные от пациентов с гематологическими опухолями и перестройками *NTRK*, вне зависимости того, какой тип сигнальных путей был активирован перестройкой [52]. В рамках этого исследования по результатам ксенографтной модели пациент с хронической лимфоцитарной лейкемией, у которого развилась ОМЛ с перестройками *ETV6–NTRK2*, *ETV6-MECOM* и ещё семью другими мутациями, принимал ларотректиниб. В результате было достигнуто ингибирование клонов, содержащих перестройки *ETV6–NTRK2* [52], что подчёркивает важность дальнейших исследований эффективности ларотректиниба против гематологических опухолей, содержащих *NTRK*-перестройки, и проведения клинических испытаний.

Резистентность

У некоторых пациентов развивается устойчивость к таргетным препаратам, подразделяющаяся на устойчивость в целевом белке (on-target) и вне целевого белка (off-target). Устойчивость в целевом белке связана с мутациями, возникающими в киназном домене TRK в ответ на таргетную терапию. Эти мутации приводят к заменам аминокислот, которые стерически затрудняют связывание рецептора с ингибитором, изменяют конформацию киназного домена или аффинность к АТФ [53]. Такие изменения паралогичны мутациям, возникающим в киназном домене *ALK* и *ROS1*-химерных генов при таргетной терапии *ALK*- или *ROS1*-содержащих опухолях лёгкого [54, 55]. Большая часть из таких мутаций киназных доменов возникает в генах *NTRK1* и *NTRK3*, и, хотя частоту приобретения такой устойчивости ещё предстоит определить, маловероятно, что эти события редкие [44].

Устойчивость вне целевого белка связана с возникновением мутаций в других тирозинкиназных рецепторах или включением новых сигнальных путей в ответ на TRK-ингибирование. Например, у некоторых пациентов с *NTRK*-позитивными опухолями в ответ на TRK-ингибирование возникли V600E *BRAF*-мутации, *KRAS*-мутации или произошла амплификация гена *MET* [56]. Было показано, что применение комбинированной терапии позволяет бороться с развившейся резистентностью. Например, пациент с перестройками *NTRK* в опухоли, в клетках которой появилась *MET*-амплификация после применения TRK-ингибиторов первого поколения, продолжил отвечать на терапию при одновременном применении TRK- и MET-ингибиторов [56].

TRK-ингибиторы следующего поколения

TRK-ингибиторы следующего поколения позволяют преодолевать устойчивость в целевом белке, развившуюся после применения TRK-ингибиторов первого поколения, воздействуя на дикий тип TRKA/B/C. Основные ингибиторы, селитректиниб (также известный как LOXO-195) и репотректиниб (TPX-0005), находятся на стадии клинических исследований. По сравнению с TRK-ингибиторами первого поколения они обладают повышенной ингибирующей активностью в отношении TRKA/B/C. Ингибирующая активность этих препаратов была исследована в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на моделях, которые содержали аминокислотные замены в киназном домене TRK, что приводило к резистентности к препаратам первого поколения. Значения IC_{50} для селитректиниба и репотректиниба оказались в 10–100 раз ниже значений для ларотректиниба и энтректиниба, а для некоторых мутаций препараты следующего поколения были единственными активными агентами [53, 57].

В клинических испытаниях селитректиниба (фазы I/II) принял участие 31 пациент, которым проводили лечение TRK-ингибиторами первого поколения, со средней продолжительностью терапии 11 мес (2–30 мес), а затем против возникших мутаций в целевом белке применялся селитректиниб. При мутациях в киназном домене ORR составил 45 % (9/20), ни у одного пациента

с устойчивостью, возникшей за счёт активации других сигнальных путей, не было получено ответа на терапию, так же как у больных с неизвестными механизмами устойчивости [58].

Для пациента с MASC, содержащей перестройку *ETV6-NTRK3* и мутацию G623E, после лечения энтректинибом был подтверждён частичный ответ после применения репотректиниба [59]. У пациентки с метастазирующей холангиокарциномой, содержащей перестройку *LMNA-NTRK1*, возникли мутации G595R и F589L после лечения ларотректинибом в течение 14 мес. После 6 мес применения репотректиниба произошло уменьшение размеров опухоли на 50 % [57]. В настоящий момент проходит клиническое испытание (TRIDENT-1) репотректиниба для пациентов с солидными опухолями, содержащими *ROS1-, NTRK-* или *ALK*-перестройки.

Выявление химерных генов NTRK

Существует несколько методов диагностики перестроек *NTRK*: иммуногистохимический; флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization); полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR – reverse transcriptase polymerase chain reaction); секвенирование следующего поколения (NGS – next generation sequencing). Рассмотрим преимущества и недостатки каждого.

Иммуногистохимия позволяет быстро и относительно недорого установить уровень экспрессии целевого гена в опухолевых клетках. В каждом анализе возможна проверка единственной мишени, и для его проведения требуется исследование двух срезов образца. Применение этого метода для выявления химерного белка базируется на предположении, что хромосомная перестройка повышает экспрессию такого гена в опухолевых клетках по сравнению с наблюдаемой в нормальных клетках той же ткани. Была показана эффективность иммуногистохимического анализа для диагностики перестроек *ALK* у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и эквивалентность этого метода методу FISH [18, 60].

Для обнаружения перестроек *NTRK* рекомендуется проводить иммуногистохимический анализ опухолей с низкой частотой *NTRK*-перестроек, чтобы отобрать образцы для последующего молекулярного тестирования. В таком анализе используются антитела, распознающие одновременно все три TRK белка (так называемые pan-TRK антитела). Связываясь с С-концевым эпитопом тирозинкиназного домена, pan-TRK антитела способны выявлять перестройку в гене *NTRK* независимо от типа гена-партнёра.

В двух исследованиях была показана эффективность использования моноклонального pan-TRK антитела кролика для диагностики перестроек *NTRK* [19, 61]. Антитело распознаёт участок рядом с С-концом TRK-белков, присутствующий во всех TRK-химерных белках. J.F. Hechtman et al. исследовали тремя различными методами 23 образца, содержащих перестройки *NTRK*, найденные по результатам NGS образцов ДНК [19]. Последующее исследование РНК-образцов подтвердило 21 из 23 положительных результатов, из которых 20 оказались положительными при pan-TRK иммуногистохимическом анализе. Также был проведён иммуногистохимический анализ 20 образцов, не содержащих перестроек *NTRK*, и во всех случаях был получен отрицательный результат. Таким образом, чувствительность метода составила 95 %, специфичность – 100 %.

E.R. Rudzinski et al. исследовали эффективность pan-TRK антитела EPR17341 и моноклонального антитела кролика к TRKA (EP1058Y) на 30 образцах детских мезенхимальных опухолей, содержащих перестройки *NTRK*, и 48 образцах без перестроек [61]. Чувствительность метода составила 97 % (положительными оказались 29 из 30 образцов, для которых была характерна цитоплазматическая и/или ядерная локализация белка), специфичность 98 % (в одном случае из 48 наблюдался слабый цитоплазматический паттерн). Но нельзя экстраполировать эти данные на все типы тканей, так как для разных тканей характерен свой тип экспрессии TRK-белков без перестроек. В параллельном анализе с антителом к TRKA-химерному белку подтвердились 26 из рассмотренных 26 случаев, содержащих перестройки *NTRK*, включая не только опухоли с перестройками *NTRK1*, но и *NTRK2*, и *NTRK3*. Для этих образцов была выявлена цитоплазматическая и/или ядерная локализация белка. Но специфичность связывания такого антитела всего 63 %: из 49 отрицательных контрольных образцов в 14 случаях наблюдалась цитоплазматическая локализация.

В исследовании pan-TRK антитела EPR17341 на выборке из 11502 зафиксированных формалином образцов чувствительность составила 75 % (21/28 образцов): 45 % опухолей, содержащих *NTRK3*-перестройки, были негативными по результатам иммуногистохимического окрашивания [20]. Специфичность связывания составила 96 % (3942 из 4108).

В другом исследовании того же антитела на выборке из 3574 образцов была обнаружена зависимость чувствительности и специфичности связывания pan-TRK антитела от типа опухоли [62]. По результатам иммуногистохимического анализа 288 образцов были отмечены как экспрессирующие TRK, 139 из них оказались пригодными для дальнейшего тестирования. 12 из 139 содержали перестройки *NTRK*, у оставшихся 127 количество TRK-белка было характерно и для предшественника опухолевых клеток или же являлось следствием включения других опухоль-ассоциированных механизмов.

Таким образом, иммуногистохимический анализ является достаточно надёжным методом начальной диагностики для некоторых типов рака, например колоректального рака. При этом повышенная экспрессия гена *NTRK* в нейроэндокринных опухолях в 50 % случаев не связана с перестройками в генах *NTRK*. Следует обращать внимание на чувствительность теста для каждого конкретного образца, так как изменение этого параметра существенно сказывается на количестве выявленных перестроек, которые и так являются довольно редким событием.

Для FISH-диагностики образцов, выделенных из парафиновых блоков, используются двуцветные FISH-зонды, которые позволяют обнаружить перестройку с помощью анализа «распадающимися» зондами (break-apart probes) или зондами «слияния» (fusion probe) [63]. Зонды «слияния» в клетках дикого типа гибридизуются в отдаленных друг от друга участках (например, на разных хромосомах), помечая потенциальные гены-партнеры химерного гена. В клетках, содержащих химерный ген, оба сигнала будут расположены близко. «Распадающиеся» зонды, наоборот, в клетках дикого типа гибридизуются рядом, а в клетках с перестройкой – отдаленно друг от друга. Зонды «слияния» можно использовать, если для данного типа опухолей характерны транслокации между двумя определёнными генами. Если же имеется несколько потенциальных генов-партнёров и не все из них охарактеризованы, более подходящим методом диагностики являются «распадающиеся» зонды, при котором оба зонда гибридизуются с локусами гена-протоонкогена. При этом на чувствительность и специфичность «распадающихся» зондов влияют несколько факторов: как далеко друг от друга будут располагаться зонды, если гены-партнёры внутрихромосомные, порог, определяющий наличие перестройки. Например, в гене *NTRK1* часто возникают внутрихромосомные перестройки, что повышает вероятность ложноотрицательных результатов при делеции внутри хромосомы. До появления многоцветного метода требовались отдельные анализы для выяснения статуса каждого из *NTRK*-гена FISH-методом.

Для диагностики перестроек *NTRK* применяются как «распадающиеся» зонды, так и зонды «слияния». В частности, для подтверждения гистологического диагноза врождённой мезобластической нефромы, секреторных карцином молочных и слюнных желез и фибросаркомы у детей используется FISH-анализ на наличие перестройки *ETV6-NTRK3* [33]. Так как данная перестройка преобладает среди всех остальных в этих типах опухолей, то такие анализы основаны на распадающихся зондах, гибридизующихся на *ETV6*. Но в этих опухолях встречаются и другие перестройки, поэтому такой метод не может считаться универсальным, и в случае отрицательного результата требуются дальнейшие тесты для постановки диагноза.

Существует 2 основных подхода для диагностики *NTRK*-перестроек с помощью с полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR), когда в анализируемом типе опухоли большая часть перестроек возникает между определённым 5’ геном-партнёром и определённым *NTRK*-геном, и экзоны гена-партнёра, участвующие в образовании химерного гена, повторяются во многих случаях, то используют следующий алгоритм дизайна праймеров: прямой праймер подбирается исходя из последовательности 5'-конца гена-партнёра перед точкой разрыва, а обратный – по последовательности *NTRK*-экзона после точки разрыва.

Праймеры должны быть специфичны к экзонам, фланкирующим предполагаемую точку разрыва, чтобы обеспечить минимальный размер ампликонов, так как РНК, выделяемая из парафиновых гистологических блоков, в значительной степени фрагментирована. Была показана эффективная диагностика таким способом перестроек *ETV6-NTRK3* для постановки диагноза в случае врождённой мезобластической нефромы, секреторных карцином молочных желез и и фибросаркомы у детей [32, 34, 64, 65].

При таком подходе необходима оптимизация методики на этапе выделения ткани, фиксации и выделения РНК из ткани, а также для оценки качества выделяемой РНК желательно использовать внутренний контроль. К недостаткам такого подхода относится и то, что он не может охватить все гены-партнёры во всех точках разрывов.

Другой подход основан на исследовании 5' и 3' экспрессии ампликонов *NTRK*-транскриптов. Две пары праймеров гибридизуются на кДНК транскрипта на участке, соответствующем гену *NTRK* до предполагаемой точки разрыва (на 5' конце) и после точки разрыва (на 3' конце). Если в выбранной ткани в норме наблюдается низкий уровень экспрессии гена (3' фрагмента), то после перестройки он может попасть под сильный промотор 5' фрагмента гена-партнёра, и с помощью RT-PCR будет заметна разница в количестве получаемых продуктов. Такой метод был использован для выявления *NTRK1*-перестроек при папиллярном раке щитовидной железы: сравнивалось соотношение между коротким 3' RT-PCR- ампликоном *NTRK1*-гена после предполагаемой точки разрыва и более протяжённым амплифицированным участком до точки разрыва [66].

Массовое параллельное секвенирование позволяет одновременно определить многие соматические мутации, что необходимо в условиях постоянного увеличения мишеней для таргетной терапии и иммунотерапии. В основе NGS-диагностики лежит анализ последовательности ДНК или РНК, при этом это может быть полногеномная последовательность экзом, транскриптом

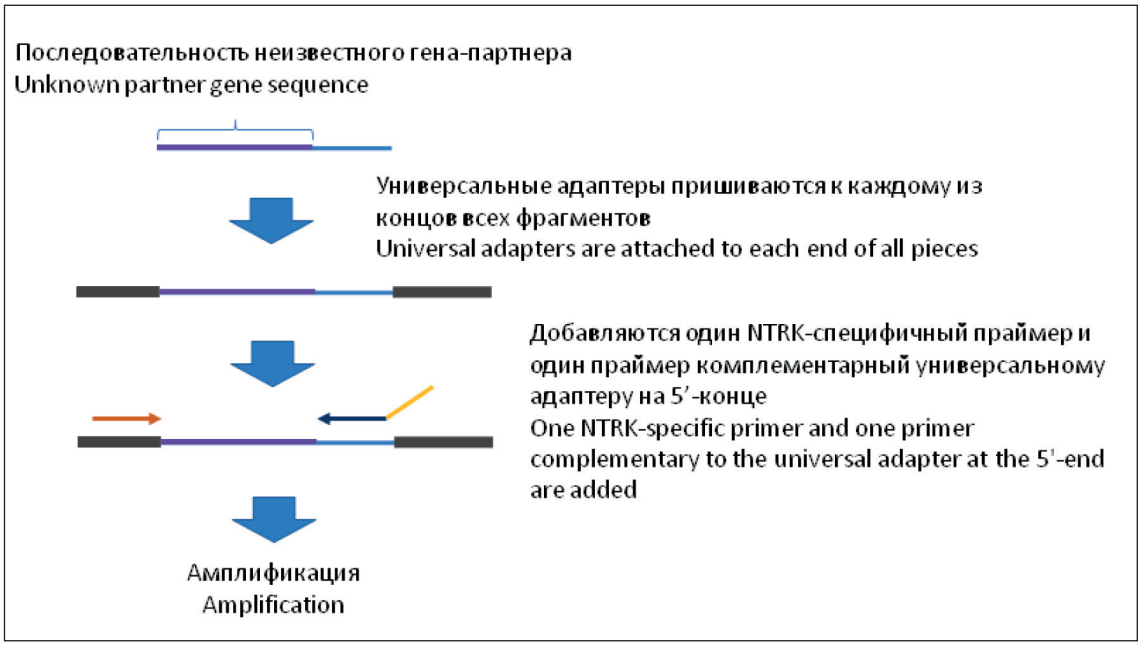


Рис. 3. «Якорная» мультиплексная ПЦР
Fig. 3. Anchored multiplex PCR

или панель генов, необходимая для постановки диагноза, выбора терапии и прогноза [67]. Хотя таким способом можно получить полногеномную последовательность и, теоретически, обнаружить все возможные перестройки, чувствительность метода для полногеномной последовательности ниже по сравнению с чувствительностью для панели генов. Также полногеномное секвенирование по сравнению с панелью генов требует больших вычислительных и аналитических ресурсов.

Покрытие ДНК-панели генов достигается двумя способами. Первый основан на ПЦР-амплификации нужных фрагментов и требует меньше ткани, но при этом для успешного обнаружения перестройки должны быть известны все гены-партнёры и точное положение точек разрыва. Во втором подходе используются зонды, с помощью которых захватывается нужная последовательность. Таким гибридизационным способом можно обнаружить новые гены-партнёры, но для этого требуется больше исходного материала. Перестройка внутри интронного района с повторяющимися элементами является существенным препятствием для применения этого подхода. И для соответствующих интронных районов генов *NTRK2* и *NTRK3* может происходить снижение чувствительности гибридизационного ДНК-NGS-метода [18, 67].

В качестве альтернативы ДНК-NGS-метода можно использовать РНК-NGS-метод. Основное преимущество РНК-NGS-метода заключается в том, что в зрелой мРНК отсутствуют интронные участки, что позволяет создавать более точную систему анализа на основе ПЦР-амплификации фрагментов с перестройкой или их гибридизации с зондом, а также облегчает биоинформационный анализ. Один из вариантов ПЦР-амплификации фрагментов – «якорная» мультиплексная ПЦР (AMP – anchored multiplex PCR) (рис. 3) [68]. При этом происходит присоединение к концам двуцепочечной кДНК универсальных адаптеров, для одного из которых на последующем этапе добавляется комплементарный праймер.

Текущие клинические рекомендации по выявлению NTRK химерных генов

В зависимости от частоты *NTRK*-перестроек и уровня экспрессии TRK-белков рекомендуется использовать следующий алгоритм (рис. 4):

– при высоком уровне экспрессии TRK-белков и низкой частоте *NTRK*-перестроек (гастроинтестинальная стромальная опухоль, саркома мягких тканей, нейроэндокринные опухоли) следует проводить NGS-тестирование (включая *NTRK*-перестройки);

– при высокой встречаемости *NTRK*-перестроек (фибросаркома у детей, секреторная карцинома слюнных желез, секреторная карцинома молочной железы, врождённая мезобластическая нефрома) или проводят FISH и в случае отрицательного результата исследуют образец с помощью NGS-тестирования, или сразу анализируют при помощи NGS;

– при низком уровне экспрессии и низкой частоте *NTRK*-перестроек (рак лёгкого, рак молочной железы, рак щитовидной железы, глиома, колоректальный рак, меланома, холангиокарцинома);

– опухоли, не прошедшие молекулярного тестирования, исследуют с помощью pan-TRK иммуногистохимического метода. Если по его результатам подтверждается высокая экспрессия

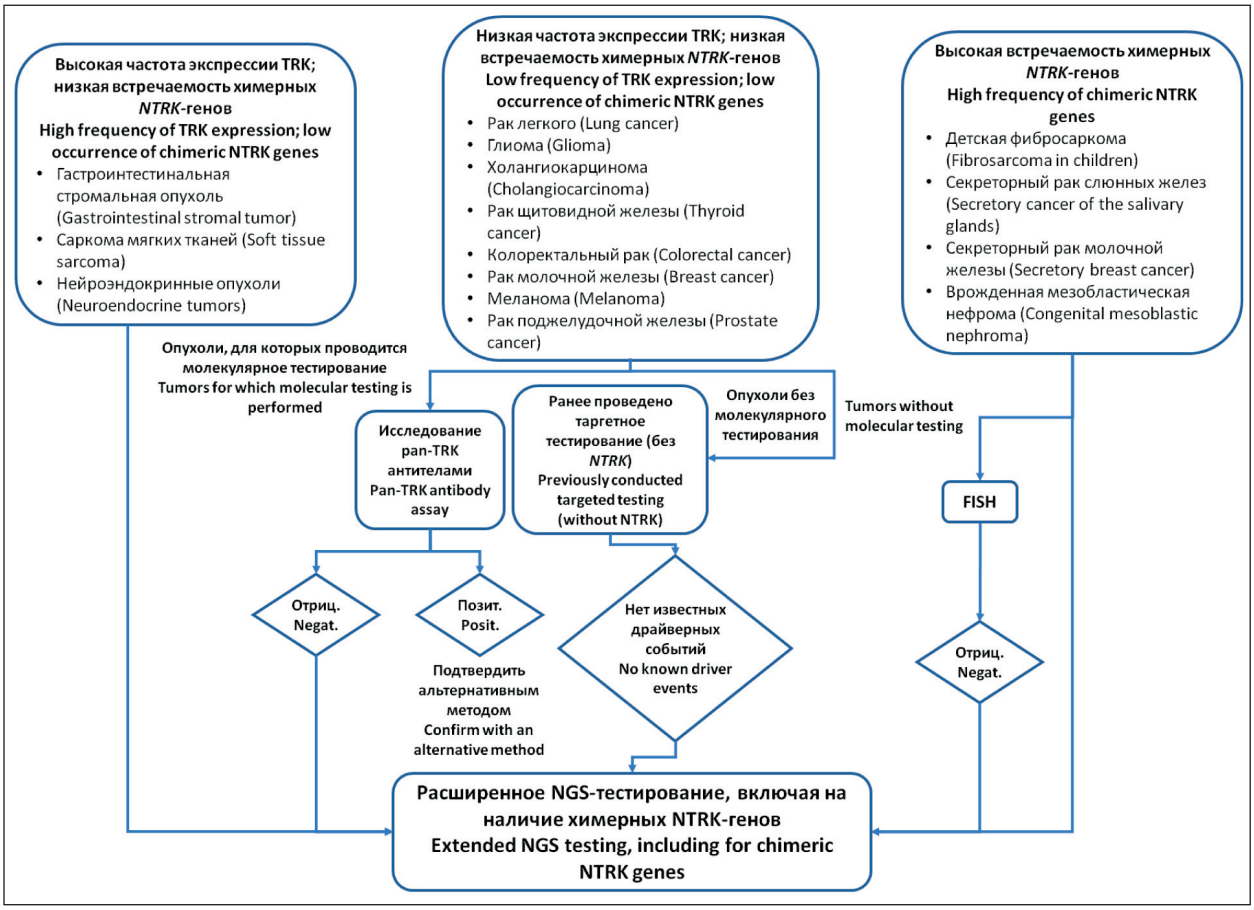


Рис. 4. Рекомендуемый алгоритм выявления перестроек *NTRK*. Адаптировано из [18]NTRK2, and NTRK3 genes (NTRK genes
Fig. 4. Recommended algorithm for detecting NTRK rearrangements. Adapted from [18]NTRK2, and NTRK3 genes (NTRK genes

TRK-белка, то проводят дополнительные тесты для подтверждения диагноза. Если опухоль не содержит *NTRK*-перестроек по результатам иммуногистохимического исследования, то проводят NGS-тестирование на наличие различных мутаций, в том числе *NTRK*-перестроек.

Заключение

NTRK-перестройки являются драйверными событиями формирования опухоли, запускающими метаболические пути выживания клетки в стрессовых условиях и бесконтрольное деление. Эффективность препаратов, нацеленных на такие перестройки, показана в ряде клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Pulciani S., Santos E., Lauver A.V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M.* Oncogenes in solid human tumours. Nature. 1982 Dec 9; 300(5892): 539–42. doi: 10.1038/300539a0.

2. *Barbacid M.* The TRK family of neurotrophin receptors. J Neurobiol. 1994 Nov; 25(11): 1386–403. doi: 10.1002/neu.480251107.

3. *Martin-Zanca D., Oskam R., Mitra G., Copeland T., Barbacid M.* Molecular and biochemical characterization of the human TRK proto-oncogene. Mol Cell Biol. 1989 Jan; 9(1): 24–33. doi: 10.1128/mcb.9.1.24-33.

4. *Klein R., Jing S.Q., Nanduri V., O'Rourke E., Barbacid M.* The trk proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. Cell. 1991 Apr 5; 65(1): 189–97. doi: 10.1016/0092-8674(91)90419-y.

5. *Kaplan D.R., Hempstead B.L., Martin-Zanca D., Chao M.V., Parada L.F.* The TRK proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. Science. 1991; 252(5005): 554–8. doi: 10.1126/science.1850549.

6. *Huang E.J., Reichardt L.F.* Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Annu Rev Biochem. 2003; 72: 609–42. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629.

7. *Amatu A., Sartore-Bianchi A., Bencardino K., Pizzutilo E.G., Tosi F., Siena S.* Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30. doi: 10.1093/annonc/mdz383.

8. *Kaplan D.R., Martin-Zanca D., Parada L.F.* Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the trk proto-oncogene product induced by NGF. Nature. 1991 Mar 14; 350(6314): 158–60. doi: 10.1038/350158a0.

9. *Soppet D., Escandon E., Maragos J., Middlemas D.S., Reid S.W., Blair J., Burton L.E., Stanton B.R., Kaplan D.R., Hunter T., Nikolics K., Parada L.F.* The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor. Cell. 1991 May 31; 65(5): 895–903. doi: 10.1016/0092-8674(91)90396-g.

10. *Naito Y., Lee A.K., Takahashi H.* Emerging roles of the neurotrophin receptor TrkC in synapse organization. Neurosci Res. 2017; 116: 10–17. doi: 10.1016/j.neures.2016.09.009.

11. *Ip N.Y., Stitt T.N., Tapley P., Klein R., Glass D.J., Fandl J., Greene L.A., Barbacid M., Yancopoulos G.D.* Similarities and differences in the way neurotrophins interact with the Trk receptors in neuronal and nonneuronal cells. Neuron. 1993 Feb; 10(2): 137–49. doi: 10.1016/0896-6273(93)90306-c.

12. *Heymach Jr J.V., Shooter E.M.* The biosynthesis of neurotrophin heterodimers by transfected mammalian cells. J Biol Chem. 1995 May 19; 270(20): 12297–304. doi: 10.1074/jbc.270.20.12297.

13. *Mahadeo D., Kaplan L., Chao M.V., Hempstead B.L.* High affinity nerve growth factor binding displays a faster rate of association than p140trk binding. Implications for multi-subunit polypeptide receptors. J Biol Chem. 1994 Mar 4; 269(9): 6884–91.

14. *Deinhardt K., Chao M.V.* Trk receptors. Handbook of Experimental Pharmacology. 2014; P. 103–19. doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_5.

15. *Cocco E., Scaltriti M., Drilon A.* NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Dec; 15(12): 731–47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.

16. *Cunningham M.E., Greene L.A.* A function-structure model for NGF-activated TRK. EMBO J. 1998; 17(24): 7282–93. doi: 10.1093/emboj/17.24.7282.

17. *Reichardt L.F.* Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006; 361(1473): 1545–64. doi: 10.1098/rstb.2006.1894.

18. *Hsiao S.J., Zehir A., Sireci A.N., Aisner D.L.* Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. J Mol Diagn. 2019; 21(4): 553–71. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.

19. *Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., Arcila M.E., Dogan S., Klimstra D.S., Ladanyi M., Jungbluth A.A.* Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. Am J Surg Pathol. 2017 Nov; 41(11): 1547–51. doi: 10.1097/PAS.0000000000000911.

20. *Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S.* Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol. 2019 Jan; 32(1): 147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.

21. *Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S.* NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open. 2016 Mar 18; 1(2). doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023.

22. *Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathenson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohal D.P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22; 378(8): 731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.

23. *Drilon A., Li G., Dogan S., Gounder M., Shen R., Arcila M., Wang L., Hyman D.M., Hechtman J., Wei G., Cam N.R., Christiansen J., Luo D., Maneval E.C., Bauer T., Patel M., Liu S.V., Ou S.H., Farago A., Shaw A., Shoemaker R.F., Lim J., Hornby Z., Multani P., Ladanyi M., Berger M., Katabi N., Ghossein R., Ho A.L.* What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). Ann Oncol. 2016; 27(5): 920–6. doi: 10.1093/annonc/mdw042.

24. *Halalsheh H., McCarville M.B., Neel M., Reynolds M., Cox M.C., Pappo A.S.* Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma. Pediatr Blood Cancer. 2018 Oct; 65(10). doi: 10.1002/pbc.27271.

25. *Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R.* Infantile NTRK-associated Mesenchymal Tumors. Pediatr Dev Pathol. 2018 Jan-Feb; 21(1): 68–78. doi: 10.1177/1093526617712639.

26. *Krings G., Joseph N.M., Bean G.R., Solomon D., Onodera C., Talevich E., Yeh I., Grenert J.P., Hosfield E., Crawford E.D., Jordan R.C., van Zante A., Zaloudek C., Shin S.J., Chen Y.Y.* Genomic profiling of breast secretory carcinomas reveals distinct genetics from other breast cancers and similarity to mammary analog secretory carcinomas. Mod Pathol. 2017 Aug; 30(8): 1086–99. doi: 10.1038/modpathol.2017.32.

27. *Laé M., Fréneaux P., Sastre-Garau X., Chouchane O., Sigal-Zafrani B., Vincent-Salomon A.* Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. Mod Pathol. 2009 Feb; 22(2): 291–8. doi: 10.1038/modpathol.2008.184.

28. *Vasudev P., Onuma K.* Secretory breast carcinoma: unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression. Arch Pathol Lab Med. 2011; 135(12): 1606–10. doi: 10.5858/arpa.2010-0351-RS.

29. *Skálová A., Vanecek T., Sima R., Laco J., Weinreb I., Perez-Ordonez B., Starek I., Geierova M., Simpson R.H., Passador-Santos F., Ryska A., Leivo I., Kinkor Z., Michal M.* Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol. 2010; 34(5): 599–608. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc.

30. *Skalova A., Vanecek T., Martinek P., Weinreb I., Stevens T.M., Simpson R.H.W., Hyrcza M., Rupp N.J., Baneckova M., Michal M. Jr., Slouka D., Svoboda T., Metelkova A., Etebarian A., Pavelka J., Potts S.J., Christiansen J., Steiner P., Michal M.* Molecular Profiling of Mammary Analog Secretory Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring a Novel ETV6-RET Translocation: Report of 10 Cases. Am J Surg Pathol. 2018 Feb; 42(2): 234–46. doi: 10.1097/PAS.0000000000000972.

31. *Dogan S., Wang L., Ptashkin R.N., Dawson R.R., Shah J.P., Sherman E.J., Tuttle R. M., Fagin J.A., Klimstra D.S., Katabi N., Ghossein R.A.* Mammary analog secretory carcinoma of the thyroid gland: A primary thyroid adenocarcinoma harboring ETV6-NTRK3 fusion. Mod Pathol. 2016; 29: 985–95. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.115

32. *Knezevich S.R., Garnett M.J., Pysher T.J., Beckwith J.B., Grundy P.E., Sorensen P.H.* ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. Cancer Res. 1998 Nov 15; 58(22): 5046–8.

33. *Church A.J., Calicchio M.L., Nardi V., Skalova A., Pinto A., Dillon D.A., Gomez-Fernandez C.R., Manoj N., Haimes J.D., Stahl J.A., Dela Cruz F.S., Tannenbaum-Dvir S., Glade-Bender J.L., Kung A.L., DuBois S.G., Kozakewich H.P., Janeway K.A., Perez-Atayde A.R., Harris M.H.* Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. Mod Pathol. 2018 Mar; 31(3): 463–73. doi: 10.1038/modpathol.2017.127.

34. *Sheng W.Q., Hisaoka M., Okamoto S., Tanaka A., Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G., Ishida T., Nojima T., Hashimoto H.* Congenital-infantile fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 10 cases and molecular detection of the ETV6-NTRK3 fusion transcripts using paraffin-embedded tissues. Am J Clin Pathol. 2001; 115(3): 348–55. doi: 10.1309/3H24-E7T7-V37G-AKKQ.

35. *Wong V., Pavlick D., Brennan T., Yelensky R., Crawford J., Ross J.S., Miller V.A., Malicki D., Stephens P.J., Ali S.M., Ahn H.* Evaluation of a Congenital Infantile Fibrosarcoma by Comprehensive Genomic Profiling Reveals an LMNA-NTRK1 Gene Fusion Responsive to Crizotinib. J Natl Cancer Inst. 2015 Nov 12; 108(1). doi: 10.1093/jnci/djv307.

36. *Tannenbaum-Dvir S., Glade Bender J.L., Church A.J., Janeway K.A., Harris M.H., Mansukhani M.M., Nagy P.L., Andrews S.J., Murty V.V., Kadenhe-Chiweshe A., Connolly E.P., Kung A.L., Dela Cruz F.S.* Characterization of a novel fusion gene EML4-NTRK3 in a case of recurrent congenital fibrosarcoma. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2015 Oct; 1(1). doi: 10.1101/mcs.a000471.

37. *Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S., Rankin S.L., Ju B., Li Y., Zhu X., Qu C., Chen X., Zhang J., Easton J., Edmonson M., Ma X., Lu C., Nagahawatte P., Hedlund E., Rusch M., Pounds S., Lin T., Onar-Thomas A., Huether R., Kriwacki R., Parker M., Gupta P., Becksfort J., Wei L., Mulder H.L., Boggs K., Vadodaria B., Yergeau D., Russell J.C., Ochoa K., Fulton R.S., Fulton L.L., Jones C., Boop F.A., Broniscer A., Wetmore C., Gajjar A., Ding L., Mardis E.R., Wilson R.K., Taylor M.R., Downing J.R., Ellison D.W., Zhang J., Baker S.J.* The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. Nat Genet. 2014 May; 46(5): 444–50. doi: 10.1038/ng.2938.

38. *Ferguson S.D., Zhou S., Huse J.T., de Groot J.F., Xiu J., Subramaniam D.S., Mehta S., Gatalica Z., Swensen J., Sanai N., Spetzler D., Heimberger A.B. Targetable* Gene Fusions Associate With the IDH Wild-Type Astrocytic Lineage in Adult Gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2018; 77(6): 437–42. doi: 10.1093/jnen/nly022.

39. *Prasad M.L., Vyas M., Horne M.J., Virk R.K., Morotti R., Liu Z., Tallini G., Nikiforova M.N., Christison-Lagay E.R., Udelsman R., Dinauer C.A., Nikiforov Y.E.* NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. Cancer. 2016; 122(7): 1097–107. doi: 10.1002/cncr.29887.

40. *Vaishnavi A., Capelletti M., Le A.T., Kako S., Butaney M., Ercan D., Mahale S., Davies K.D., Aisner D.L., Pilling A.B., Berge E.M., Kim J., Sasaki H., Park S., Kryukov G., Garraway L.A., Hammerman P.S., Haas J., Andrews S.W., Lipson D., Stephens P.J., Miller V.A., Varella-Garcia M., Jänne P.A., Doebele R.C.* Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. Nat Med. 2013 Nov; 19(11): 1469–72. doi: 10.1038/nm.3352.

41. *Ardini E., Menichincheri M., Banfi P., Bosotti R., De Ponti C., Pulci R., Ballinari D., Ciomei M., Texido G., Degrassi A., Avanzi N., Amboldi N., Saccardo M.B., Casero D., Orsini P., Bandiera T., Mologni L., Anderson D., Wei G., Harris J., Vernier J.M., Li G., Felder E., Donati D., Isacchi A., Pesenti E., Magnaghi P., Galvani A.* Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. Mol Cancer Ther. 2016 Apr; 15(4): 628–39. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0758.

42. *Drilon A., Siena S., Ou S.I., Patel M., Ahn M.J., Lee J., Bauer T.M., Farago A.F., Wheler J.J., Liu S.V., Doebele R., Giannetta L., Cerea G., Marrapese G., Schirru M., Amatu A., Bencardino K., Palmeri L., Sartore-Bianchi A., Vanzulli A., Cresta S., Damian S., Duca M., Ardini E., Li G., Christiansen J., Kowalski K., Johnson A.D., Patel R., Luo D., Chow-Maneval E., Hornby Z., Multani P.S., Shaw A.T., De Braud F.G.* Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov. 2017 Apr; 7(4): 400–9. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.

43. *Menichincheri M., Ardini E., Magnaghi P., Avanzi N., Banfi P., Bossi R., Buffa L., Canevari G., Ceriani L., Colombo M., Corti L., Donati D., Fasolini M., Felder E., Fiorelli C., Fiorentini F., Galvani A., Isacchi A.,*

Borgia A.L., Marchionni C., Nesi M., Orrenius C., Panzeri A., Pesenti E., Rusconi L., Saccardo M.B., Vanotti E., Perrone E., Orsini P. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. J Med Chem. 2016 Apr 14; 59(7): 3392–408. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00064.

44. *Drilon A.* TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30. doi: 10.1093/annonc/mdz282.

45. *Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrberg K.S., van Tilburg C.M., Nagasubramanian R., Berlin J.D., Federman N., Mascarenhas L., Geoerger B., Dowlati A., Pappo A.S., Bielack S., Doz F., McDermott R., Patel J.D., Schilder R.J., Tahara M., Pfister S.M., Witt O., Ladanyi M., Rudzinski E.R., Nanda S., Childs B.H., Laetsch T.W., Hyman D.M., Drilon A.* Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Apr; 21(4): 531–40. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.

46. *Rosen E.Y., Schram A.M., Young R.J., Schreyer M.W., Hechtman J.F., Shu C.A., Ku N.C., Hyman D.M., Drilon A.* Larotrectinib Demonstrates CNS Efficacy in TRK Fusion-Positive Solid Tumors. JCO Precis Oncol. 2019 May 16; 3. doi: 10.1200/PO.19.00009.

47. *Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchschacher G.L. Jr., Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Maneval E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators.* Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb; 21(2): 271–82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.

48. *Robinson G.W., Gajjar A.J., Gauvain K.M., Basu E.M., Macy M.E., Maese L.D., Sabnis A.J., Foster J.H., Shusterman S., Yoon J., Weiss B.D., Abdelbaki M., Farid-Kapadia M., Meneses-Lorente G., Cardenas A., Hutchinson K., Bergthold G., Maneval E.C., Fox E., Desai A.V.* Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. J Clin Oncol. 2019 May 20; 37(15): 10009. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10009.

49. *Yang M., Pan Z., Huang K., Büsche G., Feuerhake F., Chaturvedi A., Nie D., Heuser M., Thol F., von Neuhoff N., Ganser A., Li Z.* Activation of TRKA receptor elicits mastocytosis in mice and is involved in the development of resistance to KIT-targeted therapy. Oncotarget. 2017 May 19; 8(43): 73871–83. doi: 10.18632/oncotarget.18027.

50. *Smith K.M., Fagan P.C., Pomari E., Germano G., Frasson C., Walsh C., Silverman I., Bonvini P., Li G.* Antitumor activity of entrectinib, a pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in ETV6-NTRK3-positive acute myeloid leukemia. Mol Cancer Ther. 2018; 17(2): 455–63. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0419.

51. *Roberts K.G., Janke L.J., Zhao Y., Seth A., Ma J., Finkelstein D., Smith S., Ebata K., Tuch B.B., Hunger S.P., Mullighan C.G.* ETV6-NTRK3 induces aggressive acute lymphoblastic leukemia highly sensitive to selective TRK inhibition. Blood. 2018; 132(8): 861–5. doi: 10.1182/blood-2018-05-849554.

52. *Taylor J., Pavlick D., Yoshimi A., Marcelus C., Chung S.S., Hechtman J.F., Benayed R., Cocco E., Durham B.H., Bitner L., Inoue D., Chung Y.R., Mullaney K., Watts J.M., Diamond E.L., Albacker L.A., Mughal T.I., Ebata K., Tuch B.B., Ku N., Scaltriti M., Roshal M., Arcila M., Ali S., Hyman D.M., Park J.H., Abdel-Wahab O.* Oncogenic TRK fusions are amenable to inhibition in hematologic malignancies. J Clin Invest. 2018; 128(9): 3819–25. doi: 10.1172/JCI120787.

53. *Drilon A., Nagasubramanian R., Blake J.F., Ku N., Tuch B.B., Ebata K., Smith S., Lauriault V., Kolakowski G.R., Brandhuber B.J., Larsen P.D., Bouhana K.S., Winski S.L., Hamor R., Wu W.I., Parker A., Morales T.H., Sullivan F.X., DeWolf W.E., Wollenberg L.A., Gordon P.R., Douglas-Lindsay D.N., Scaltriti M., Benayed R., Raj S., Hanusch B., Schram A.M., Jonsson P., Berger M.F., Hechtman J.F., Taylor B.S., Andrews S., Rothenberg S.M., Hyman D.M.* A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. Cancer Discov. 2017 Sep; 7(9): 963–72. doi: 10.1158/2159-8290.

54. *Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leshchiner I., Katayama R., Dagogo-Jack I., Gadgeel S., Schultz K., Singh M., Chin E., Parks M., Lee D., DiCecca R.H., Lockerman E., Huynh T., Logan J., Ritterhouse L.L., Le L.P., Muniappan A., Digumarthy S., Channick C., Keyes C., Getz G., Dias-Santagata D., Heist R.S., Lennerz J., Sequist L.V., Benes C.H., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M., Engelman J.A., Shaw A.T.* Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov. 2016 Oct; 6(10): 1118–33. doi: 10.1158/2159-8290.

55. *Awad M.M., Katayama R., McTigue M., Liu W., Deng Y.L., Brooun A., Friboulet L., Huang D., Falk M.D., Timofeevski S., Wilner K.D., Lockerman E.L., Khan T.M., Mahmood S., Gainor J.F., Digumarthy S.R., Stone J.R., Mino-Kenudson M., Christensen J.G., Iafrate A.J., Engelman J.A., Shaw A.T.* Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. N Engl J Med. 2013 Jun 20; 368(25): 2395–401. doi: 10.1056/NEJMoa1215530.

56. *Cocco E., Schram A.M., Kulick A., Misale S., Won H.H., Yaeger R., Razavi P., Ptashkin R., Hechtman J.F., Toska E., Cownie J., Somwar R., Shifman S., Mattar M., Selçuklu S.D., Samoila A., Guzman S., Tuch B.B., Ebata K., de Stanchina E., Nagy R.J., Lanman R.B., Houck-Loomis B., Patel J.A., Berger M.F., Ladanyi M., Hyman D.M., Drilon A., Scaltriti M.* Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. Nat Med. 2019 Sep; 25(9): 1422–7. doi: 10.1038/s41591-019-0542-z.

57. *Drilon A., Zhai D., Deng W., Zhang X., Lee D., Rogers E., Whitten J., Huang Z., Graber A., Liu J., Stopatschinskaja S., Cui J.J., Kim D.-W., Cho B.C., Doebele R.C., Ou S.-H.I., Lee J., Shaw A.T.* Abstract 442: Repotrectinib, a next generation TRK inhibitor, overcomes TRK resistance mutations including solvent front, gatekeeper and compound mutations. Cancer Res. 2019; 442. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-442.

58. *Hyman D., Kummar S., Farago A., Geoerger B., Mau-Sorensen M., Taylor M., Garralda E., Nagasubramanian R., Natheson M., Song L., Capra M., Jorgensen M., Ho A., Shukla N., Smith S., Huang X., Tuch B., Ku N., Laetsch T.W., Drilon A., Hong D.* Abstract CT127: Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). Cancer Res. 2019 Jul; doi: 10.1158/1538-7445.

59. *Drilon A., Ou S.I., Cho B.C., Kim D.W., Lee J., Lin J.J., Zhu V.W., Ahn M.J., Camidge D.R., Nguyen J., Zhai D., Deng W., Huang Z., Rogers E., Liu J., Whitten J., Lim J.K., Stopatschinskaja S., Hyman D.M., Doebele R.C., Cui J.J., Shaw A.T.* Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. Cancer Discov. 2018; 8(10): 1227–36. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0484.

60. *Lindeman N.I., Cagle P.T., Aisner D.L., Arcila M.E., Beasley M.B., Bernicker E.H., Colasacco C., Dacic S., Hirsch F.R., Kerr K., Kwiatkowski D.J., Ladanyi M., Nowak J.A., Sholl L., Temple-Smolkin R., Solomon B., Souter L.H., Thunnissen E., Tsao M.S., Ventura C.B., Wynes M.W., Yatabe Y.* Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2018 Mar; 142(3): 321–46. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.

61. *Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stohr B.A., Vargas S.O., Sheridan R., Black J.O., Rajaram V., Laetsch T.W., Davis J.L.* Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. Am J Surg Pathol. 2018 Jul; 42(7): 927–35. doi: 10.1097/PAS.0000000000001062.

62. *Feng J., Ebata K., Hansen F., Kivi L., Kriegshauser C., Morosini D., Shen T.-S., Sireci A.N., Thorne-Nuzzo P., Tuch B.* TRK wild-type and fusion protein expression in solid tumors: Characterization by immunohistochemistry and in situ hybridization. Ann Oncol. 2018 Sep; 29(Suppl 6). 80P.

63. *Cheng L., Zhang S., Wang L., MacLennan G.T., Davidson D.D.* Fluorescence in situ hybridization in surgical pathology: principles and applications. J Pathol Clin Res. 2017 Feb 23; 3(2):73–99. doi: 10.1002/cjp2.64.

64. *Bourgeois J.M., Knezevich S.R., Mathers J.A., Sorensen P.H.* Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. Am J Surg Pathol. 2000 Jul; 24(7): 937–46. doi: 10.1097/00000478-200007000-00005.

65. *Tognon C., Knezevich S.R., Huntsman D., Roskelley C.D., Melnyk N., Mathers J.A., Becker L., Carneiro F., MacPherson N., Horsman D., Poremba C., Sorensen P.H.* Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell. 2002 Nov; 2(5): 367–76. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00180-0.

66. *Brzeziańska E., Karbownik M., Migdalska-Sek M., Pastuszak-Lewandoska D., Wloch J., Lewiński A.* Molecular analysis of the RET and NTRK1 gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population. Mutat Res. 2006 Jul 25; 599(1–2):26–35. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.12.013.

67. *Sheikine Y., Kuo F.C., Lindeman N.I.* Clinical and Technical Aspects of Genomic Diagnostics for Precision Oncology. J Clin Oncol. 2017 Mar 20; 35(9): 929–33. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7539.

68. *Zheng Z., Liebers M., Zhelyazkova B., Cao Y., Panditi D., Lynch K.D., Chen J., Robinson H.E., Shim H.S., Chmielecki J., Pao W., Engelman J.A., Iafrate A.J., Le L.P.* Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing. Nat Med. 2014 Dec; 20(12): 1479–84. doi: 10.1038/nm.3729.

Поступила/Received 18.11.2020
Принята в печать/Accepted 11.02.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кечин Андрей Андреевич, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: aa_kechin@niboch.nsc.ru. SPIN-код: 9252-8834. Researcher ID: K-2411-2017. Author ID (Scopus): 55377180600. ORCID: 0000-0002-4822-0251.
Андриянова Анна Игоревна, бакалавр Новосибирского национального исследовательского государственного университета (г. Новосибирск, Россия).
Филипенко Максим Леонидович, заведующий лабораторией фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4025-0533. Researcher ID: AAU-9552-2020. Author ID (Scopus): 8714462300. ORCID: 0000-0002-8950-5368.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кечин Андрей Андреевич: составление черновика рукописи, внесение правок, анализ данных литературы.
Андриянова Анна Игоревна: составление черновика рукописи, внесение правок, анализ данных литературы.
Филипенко Максим Леонидович: внесение правок, разработка концепции.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ №20-15-00418 «Исследование молекулярных механизмов развития резистентности клеток опухолей с химерными NTRK белками к ингибиторам тирозинкиназ in vitro».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey A. Kechin, PhD, Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: aa_kechin@niboch.nsc.ru. SPIN-код: 9252-8834. Researcher ID: K-2411-2017. Author ID (Scopus): 55377180600. ORCID: 0000-0002-4822-0251.
Anna I. Andriyanova, Bachelor, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia).
Maxim L. Filipenko, PhD, Head of Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). SPIN-код: 4025-0533. Researcher ID: AAU-9552-2020. Author ID (Scopus): 8714462300. ORCID: 0000-0002-8950-5368.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey A. Kechin: data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Anna I. Andriyanova: drafting of the manuscript, data analysis.
Maxim L. Filipenko: study conception and design.

Funding

The study was supported under the Russian Science Foundation, project #20-15-00418 "Investigation of molecular mechanisms involved in development of resistance of tumor cells with chimeric NTRK proteins to tyrosine kinase inhibitors in vitro".

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-134-140
УДК: 616.44-006.6-056.57-036.17

Для цитирования: *Гарипов К.А., Афанасьева З.А., Абрамова З.И.* О роли аутофагии в прогрессировании дифференцированного рака щитовидной железы (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 134–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-134-140.
For citation: *Garipov K.A., Afanaseva Z.A., Abramova Z.I.* On the role of autophagy in the progression of differentiated thyroid cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 134–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-134-140.

О РОЛИ АУТОФАГИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.А. Гарипов [1,2], З.А. Афанасьева [1,2], З.И. Абрамова [3]

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия[1]
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36[1]
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер
Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия[2]
Россия, 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29[2]
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань, Россия[3]
Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18[3]

Аннотация

Цель исследования – анализ и обобщение данных современной литературы о роли аутофагии при раке щитовидной железы. **Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU, содержащие информацию о раке щитовидной железы и аутофагии. В тексте обзора были процитированы 34 современные публикации, соответствующие теме исследования. **Результаты.** В обзоре обсуждаются вопросы прогрессирования рака щитовидной железы и роли аутофагии, в этом процессе. Показано, что разработка стратегии терапии, модулирующей уровень аутофагии может повысить эффективность лечения данного заболевания. Рак щитовидной железы является одним из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью эндокринной системы. Лечение пациентов с ДРЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом, представляет собой серьёзную проблему. Молекулярно-таргетная терапия с использованием ингибиторов тирозинкиназы значительно улучшает результаты лечения. **Заключение.** Для усиления терапевтического эффекта лечения мультитаргетными ингибиторами тирозинкиназ, а также для преодоления лекарственной устойчивости и возможности внедрения новых технологий необходимо изучение роли аутофагии в развитии и прогрессировании рака щитовидной железы.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, резистентность к противоопухолевой терапии, аутофагия, молекулярно-направленная терапия, ингибиторы тирозинкиназы.

Гарипов Карим Альбертович, karimg@rambler.ru

ON THE ROLE OF AUTOPHAGY IN THE PROGRESSION OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER (LITERATURE REVIEW)

K.A. Garipov[1,2], Z.A. Afanaseva[1,2], Z.I. Abramova[3]

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia[1]
36, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia[1]
Republican Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia[2]
29, Sibirsky trakt, 420029, Kazan, Russia[2]
Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia[3]
18, Kremlin St., 420008, Kazan, Russia[3]

Abstract

The aim of the study was to analyze and summarize available literature data on the role of autophagy in thyroid cancer. **Material and methods.** We analyzed 34 publications available from PubMed and eLIBRARY.RU databases concerning thyroid cancer and autophagy. **Results.** The review discussed the role of autophagy in the progression of thyroid cancer. The development of autophagy-targeted therapy was shown can improve treatment for thyroid cancer. Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common endocrine malignancy. Treatment of DTC patients who are resistant to radioactive iodine therapy is a major challenge. Molecular targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors significantly improves treatment outcomes. **Conclusion.** To enhance the therapeutic effect of treatment with multi-target tyrosine kinase inhibitors, as well as to overcome drug resistance, it is necessary to study the role of autophagy in the development and progression of thyroid cancer.

Key words: differentiated thyroid cancer, resistance to anticancer therapy, autophagy, molecular-targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей эндокринной системы. [1]. В Российской Федерации доля рака щитовидной железы составила 4,5 % в общей структуре онкологической заболеваемости, из них опухоли III–IV стадии составляли 21 %. ДРЩЖ с резистентностью к терапии радиоактивным йодом отличается неблагоприятным прогнозом [2]. Тактика лечения и прогноз при ДРЩЖ во многом определяются стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли. Однако даже в клинически однородных группах ДРЩЖ характеризуется гетерогенным течением и неодинаковым ответом на терапию, поскольку опухоли обладают вариабельностью по широкому спектру морфологических и функциональных показателей, различающихся по своему молекулярному патогенезу.

Особое место в выборе терапии при ДРЩЖ отводится молекулярно-биологическим характеристикам опухоли. Важная роль в механизмах резистентности к широкому спектру противоопухолевых препаратов отводится аутофагии. В литературе рассматривается возможность модуляции уровня аутофагии в опухолевых клетках для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Для больных с ДРЩЖ большое значение имеет разработка терапевтических стратегий, направленных на механизмы программированной гибели клеток, таких как апоптоз, аутофагическая гибель. В поисках возможностей индивидуального планирования терапии ДРЩЖ значительное внимание уделяется изучению процессов аутофагии в опухоли, а также связанных с этим молекулярно-биологических маркеров.

Целью исследования является анализ и обобщение данных современной литературы о роли аутофагии в прогрессировании рака щитовидной железы (РЩЖ).

Роль аутофагии при раке щитовидной железы

Аутофагия является физиологическим клеточным процессом, необходимым для поддержания клеточного гомеостаза за счет удаления поврежденных компонентов, таких как органеллы или избыточные белки. Последствия аутофагии при раке парадоксальны: аутофагия может как предотвращать возникновение некоторых видов рака, так и поддерживать рост опухоли. Некоторые исследователи предполагают, что аутофагия является регулятором многих онкогенов и генов-супрессоров опухолей [3], в то время как другие авторы показали, что аутофагия способствует выживанию опухолевых клеток в условиях стресса, участвует как в стимулировании онкогенеза и развитии рака, так и в ингибировании данных процессов [4]. В отличие от нормальных клеток в тканях, опухо-

левые клетки часто находятся в среде, лишенной питательных веществ, факторов роста и кислорода в результате недостаточной васкуляризации. Аутофагия запускается в ответ на различные стимулы, такие как нехватка питательных веществ, гипоксия и активация онкогенов, помогая раковым клеткам выживать в условиях клеточного стресса.

В настоящее время принята гипотеза о том, что аутофагия играет двойную и противоречивую роль в развитии рака. С одной стороны, процессы аутофагии защищают нормальные клетки от превращения их в злокачественные, удаляя поврежденные органеллы и агрегированные белки и уменьшая количество активных форм кислорода, митохондриальные нарушения и повреждение ДНК. С другой стороны, повышение аутофагии наблюдается в гипоксических опухолевых зонах, наиболее удаленных от питательных кровеносных сосудов, где поддерживается жизнедеятельность опухолевых клеток [5]. Известно, что путем аутофагии происходит селективное разрушение митохондрий. Метаболизм митохондрий приводит к образованию побочных продуктов, которые, в свою очередь, приводят к повреждениям ДНК и мутациям.

Таким образом, аутофагия поддерживает пролиферацию опухолевых клеток, обеспечивает клетку питательными веществами, которые имеют решающее значение для метаболизма и роста опухолевых клеток, эти клетки противостоят химио- и радиотерапевтическому лечению и в конечном итоге вызывают рецидив рака [6]. Данными ряда исследований подтверждается, что аутофагия участвует как в подавлении, так и в прогрессировании рака, влияет на проводимое лечение и, следовательно, на прогноз [7].

Поддерживающие опухоль функции аутофагии способны: улучшать устойчивость раковых клеток к эндогенным состояниям, которые обычно провоцируют гибель клеток, сделать трансформированные клетки менее чувствительными к вызванной терапией гибели клеток; поддерживать выживание раковых клеток, которые находятся в состоянии покоя или старения в ответ на терапию; обеспечить поддержание компартмента раковых стволовых клеток, эпителиально-мезенхимального перехода. Механизмы, приводящие к запуску процессов аутофагии в раковых клетках, пока не полностью изучены. Установлено, что реакция клеток на аутофагию зависит от стадии рака [6]. Известно, что аутофагия может помочь уменьшить метастазирование рака на ранних стадиях и поддерживает прогрессирование рака на поздних стадиях [8, 9].

Недавно описаны основные механизмы аутофагии в регуляции и развитии ДРЩЖ [10]. Один из ключевых механизмов того, как аутофагия способствует прогрессированию рака щитовидной железы, может заключаться в ее способности поддерживать клеточный метаболизм и митохондриальную систему окисления в биоэнергетике клетки [11]. Доказано, что процессы аутофагии и эпителиально-мезенхимальный переход взаимосвязаны и значительно влияют на прогрессирование опухоли [12].

Онкогены и онкосупрессоры, вовлеченные в онкогенез щитовидной железы, участвуют в регуляции сложных процессов аутофагии. В механизме развития рака щитовидной железы принимают участие генетические факторы, которые способствуют возникновению BRAF и RAS-мутаций, что, в свою очередь, активирует ERK-сигнальный путь. Приведенные в исследованиях данные говорят о влиянии активных онкогенов BRAF и Ha-RAS на аутофагию. J.D. Rabinowitz et al. при изучении влияния EGFR на злокачественные клетки опухоли установили, что развитие аутофагии особенно проявляется в злокачественных опухолях с мутациями генов семейства RAS [5]. Авторы отметили, что мутации RAS являются маркером агрессивного поведения рака щитовидной железы и неблагоприятного прогноза. Данные M.J. Kim et al. показывают, что онкогенные мутанты Ha-RAS и K-RAS придают метаболические преимущества раковым клеткам посредством усиления регуляции базальной аутофагии [13].

Основными сигнальными путями, вовлеченными в регуляцию аутофагической активности при раке щитовидной железы, являются RAS-RAF-MEK-ERK и класс I PI3k-AKT-mTOR [14, 15]. Изучая роль аутофагии в развитии и прогрессировании рака, F. Morani et al. отметили, что окончательный результат регуляции аутофагии онкогенным RAS будет зависеть от того, какой путь будет преобладать [15].

Считается, что белок mTOR, центральный регулятор роста клеток, является основным регулятором молекулярных путей аутофагии, контролирует рост опухолевых клеток при онкогенезе и метастазировании [16]. Прогрессирование РЩЖ, низкая эффективность лечения связаны с инициацией защитной аутофагии, изменениями экспрессии компонентов AKT/m-TOR сигнального каскада [17].

F. Morani et al. при исследовании генетических и эпигенетических факторов, которые связывают РЩЖ и аутофагию, показали, что в случае реаранжировки гена RET, кодирующего онкобелок, ингибирование аутофагии способно снижать пролиферативный потенциал опухолевых клеток [15]. Установлено, что у больных РЩЖ с наличием мутации гена BRAF злокачественные новообразования с дефицитом аутофагии часто более чувствительны к лечению таргетными препаратами [6, 18].

Основными маркерами, связанными с аутофагией в раковых клетках, являются Beclin-1, LC3, p62 и ULK1, вовлеченные в процессы развития ДРЩЖ [19]. Ген Beclin-1 был первым геном

онкосупрессором, который доказал связь между аутофагией и восприимчивостью к раку. Belcin-1 был обнаружен мутированным в различных злокачественных опухолей. Подобные изменения генов также обнаружены при раке щитовидной железы. В частности, Beclin-1 высоко экспрессируется при папиллярном РЩЖ и ассоциируется с метастазами в лимфоузлы [20]. Показана взаимосвязь между Beclin-1 и другими белками аутофагии Ambra1, ULK1, Vps15, регулирующими как индукцию, так и подавление аутофагического пути.

Основным компонентом процесса аутофагии при раке щитовидной железы является белок LC3, который способствует формированию аутофагосом. Наличие изоформы LC3II у пациентов с ДРЩЖ свидетельствует об аутофагии [15]. На поздних стадиях в клетках опухолей наблюдается гиперэкспрессия LC3-II. H.M. Kim et al. исследовали экспрессию белков LC3, LC3B, p62 и BNIP-3, связанных с аутофагией, при различных типах рака щитовидной железы. Показано, что экспрессия белков отличается в зависимости от подтипа РЩЖ [21].

Белок p62, накапливающийся в результате ингибирования аутофагии, переносит убиквитинированные белки в аутофагосому, участвует в нескольких важных сигнальных путях в клетке, а также в регуляции апоптоза и влияет на окислительные стрессы. Другим супрессором опухолей, связывающим аутофагию и прогрессирование РЩЖ, является p53, мутации которого возникают на поздних стадиях рака. В регуляции аутофагии p53 играет двойную роль. Стимуляция аутофагического потока реализуется через прямой путь транскрипции проаутофагичных генов, а ингибирование – через независимый от транскрипции механизм [22]. Данные P. Gao et al. показали, что аутофагия может ингибировать экспрессию p53 и блокировать апоптоз, вызванный лучевой терапией при раке щитовидной железы. Неполный ответ на радиотерапию может происходить через аутофагию и путь p53, особенно у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы [23].

Выявлены изменения в паттернах miRNA, которые происходят во время развития и прогрессирования РЩЖ. Предполагается, что в раковых клетках щитовидной железы с низким уровнем miR200 аутофагия активируется. J.S. Gundara et al. предположили возможность использования механизмов аутофагии, нацеленных на miRNA, для лечения рака щитовидной железы [24].

Исследования показали, что мутация генов может привести к значительному снижению уровня белков, ответственных за поглощение радиоактивного йода [25]. Накоплено большое количество фактических данных, показывающих роль белков DNMT, HDAC в регуляции аутофагии при раке щитовидной железы [26]. Полагают, что некоторые HDAC (а именно, SIRT1, HDAC1, HDAC2, HDAC6) действуют как ингибиторы транскрипционной супрессии регуляторных генов ключевого апоптоза и клеточного цикла и тем самым стимулируют остановку клеточного цикла и апоптоза [27]. Существуют доказательства того, что ингибиторы HDAC можно использовать в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для повышения эффективности лечения РЩЖ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что исследование молекулярных маркеров, репрезентированных с аутофагией, является перспективным направлением для поиска мишеней в регуляции данного процесса.

Аутофагия и молекулярно направленная терапия рака щитовидной железы

Основной терапевтической проблемой в лечении пациентов с ДРЩЖ является развитие устойчивости к терапии радиоактивным йодом, в результате чего больные подвергаются высокому риску рецидива и развития метастазов. Резистентность к ингибиторам тирозинкиназы связывают с повышенной аутофагической активностью [28]. Формирование радиойодрезистентных форм ДРЩЖ и ответ на лечение определяются молекулярными особенностями регуляции аутофагии. Исследователями сделаны важные выводы о том, что ингибирование аутофагии эффективно для ингибирования роста опухоли. Следовательно, рационально разработать стратегии молекулярно-прицельной терапии для повышения эффективности лечения ДРЩЖ и преодоления лекарственной устойчивости.

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что применение химиотерапии, лучевой терапии в комбинации с ингибиторами аутофагии оказывает сильный противоопухолевый эффект [24]. Одним из первых сообщений, предполагающих участие аутофагии в ответе на терапию РЩЖ, было исследование C.I. Lin et al., которые обнаружили, что применение доксорубицина и лучевой терапии вызывало аутофагию и гибель клеток в культивируемых клетках рака щитовидной железы. Авторы считают, что аутофагия способствует клеточной токсичности при обоих методах лечения [29].

Продемонстрировано применение новых молекулярных методов лечения РЩЖ с использованием ингибиторов киназы и ингибиторов протеасом [30]. Некоторые препараты из этой группы могут регулировать аутофагию, подавлять онкогенные белки.

В современной клинической практике у пациентов с ДРЩЖ, резистентным к радиоактивному йоду, все чаще используется молекулярно направленная терапия, подавляющая онкогенные белки. В последние годы протестированы ингибиторы протеинкиназ: дабрафениб, селуметиниб и вемурафениб, которые продемонстрировали положительные эффекты у пациентов с ДРЩЖ, резистентным к радиоактивному йоду, у которых имеется мутация

гена BRAF [12, 31]. В других исследованиях показано, что низкомолекулярные мультикиназные ингибиторы сорафениб и ленватиниб подавляют внутриклеточные киназы, ингибирующие аутофосфорилирование и активацию тирозинкиназ ключевых сигнальных каскадов MAPK, AKT/mTOR. Согласно последним данным, мультикиназные ингибиторы играют ключевую роль в процессах апоптоза и индуцируют накопление аутофагосом в культивируемых клетках РЩЖ [29, 32]. Результаты клинических испытаний продемонстрировали, что ингибирование аутофагии может преодолеть лекарственную устойчивость в солидных опухолях, в том числе при РЩЖ [33]. Ингибиторы, блокирующие мутированный BRAF, восстанавливают поглощение радиоактивного йода. Данные препараты были признаны эффективными для лечения ДРЩЖ и показали преимущества с точки зрения выживаемости без прогрессирования заболевания [1].

X. Meng et al. при изучении влияния апатиниба на папиллярный рак щитовидной железы установили, что апатиниб оказывает противоопухолевое действие путем подавления роста опухоли, стимулирования апоптоза и ингибирования миграции опухолевых клеток через сигнальный путь PI3K / Akt / mTOR [34]. Апатиниб может вызывать аутофагию, причем апатиниб-индуцированная аутофагия была цитопротективной. По мнению авторов, комбинированное лечение апатинибом и ингибитором аутофагии может быть полезной терапевтической стратегией для йод-невосприимчивого папиллярного РЩЖ. Ряд исследований подтверждают, что аутофагия является новой молекулярной терапевтической мишенью при ДРЩЖ. Фармакологические ингибиторы аутофагии могут оказывать устойчивые противоопухолевые эффекты, привести к повторной чувствительности резистентных опухолевых клеток к терапии.

Будущие исследования, нацеленные на изучение специфической роли аутофагии в прогрессировании ДРЩЖ, могут предоставить новые возможности для разработки персонализированных терапевтических стратегий, основанных на регуляции аутофагии. Модуляторы аутофагии могут стать целевым вариантом для повышения эффективности противоопухолевой терапии, используемой отдельно или в сочетании с другими препаратами.

Заключение

Рак щитовидной железы является самым частым злокачественным заболеванием эндокринной системы, при этом во всем мире наблюдается рост заболеваемости РЩЖ. Аутофагия является клеточным процессом, вовлеченным не только в защиту клеток от стрессоров, но также в поддержание и развитие ДРЩЖ. Аутофагия играет двойную роль в выживании и гибели клеток в контексте инициации и развития опухоли. В частности, она играет важную роль в обеспечении лекарственной устойчивости к низкомолекулярным терапевтическим средствам, в регулировании процесса дифференцировки клеток рака щитовидной железы, а также влияет на результаты лечения радиоактивным йодом.

Роль аутофагии в развитии и прогрессировании рака имеет важные клинические последствия, поскольку предполагает, что лекарственные средства, индуцирующие аутофагию, могут иметь преимущества в предотвращении развития и роста раковых клеток, тогда как лекарственные средства, ингибирующие аутофагию, должны повышать эффективность противоракового средства. Изучение биохимических связей между аутофагией и прогрессированием рака щитовидной железы поможет прояснить диагностический и прогностический потенциал связанных с аутофагией биомаркеров и будет способствовать более рациональному использованию терапевтических подходов, основанных на модуляции аутофагии, для лечения РЩЖ. Аутофагия является потенциальной мишенью для устранения устойчивости к противораковой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю., Румянцев П.О., Крылов В.В., Петросян К.М., Каприн А.Д., Иванов С.А., Подвязников С.О., Романов И.С., Мудунов А.М., Слащук К.Ю., Жихорев Р.С., Волконский М.В., Чагова Р.М., Суслова И.Р., Хряпа А.И., Лепшокова А.Х., Фадеева Н.Л., Сафарова А.Р., Калейкина Л.П., Лымарь Е.В., Чернякова Е.М., Снежко О.А., Зиньковская А.Е., Муфазалов Ф.Ф., Кузьмина Е.С., Дружинина Ю.В., Мусин Ш.И., Мухитова М.Р., Хасанова А.И., Сафина С.З., Кириенко С.Л.* Эффективность и переносимость ленватиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи. 2020; 10(1): 65–72. [*Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu., Rumyantsev P.O., Krylov V.V., Petrosyan K.M., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Podvyaznikov S.O., Romanov I.S., Mudunov A.M., Slashchuk K.Yu., Zhikhorev R.S., Volkonsky M.V., Chagova R.M., Suslova I.R., Khryapa A.I., Lepshokova A.Kh., Fadeeva N.L., Safarova A.R., Kaleikina L.P., Lymar E.V., Chernyakova E.M., Snezhko O.A., Zinkovskaya A.E. ,Mufazalov F.F.,Kuzmina E.S., Druzhinina Yu.V., Musin Sh.I., Mukhitova M.R., Khasanova A.I., Safina S.Z., Kirienko S.L.* Efficacy and tolerability of lenvatinib in radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer based on the results of a multicenter observational study in the Russian Federation. Head and neck Tumors. 2020; 10(1): 65–72. (in Russian)].

2. *Amaravadi R., Kimmelman A.C., White E.* Recent insights into the function of autophagy in cancer. Genes Dev. 2016; 30(17): 1913–30. doi: 10.1101/gad.287524.116.

3. *Yun C.W., Lee S.H.* The roles of autophagy in cance. Int J Mol Sci. 2018; 19(11): 3466. doi: 10,3390 / ijms19113466

4. *Gewirtz D.A.* The four faces of autophagy: Implications for cancer therapy. Cancer Res. 2014; 74: 647–651. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2966.

5. *Rabinowitz J.D., White E.* Autophagy and metabolism. Science. 2010; 330 (6009): 1344–1348. doi: 10.1126 / science.1193497.

6. *Galluzzi L., Pietrocola F., Bravo-San Pedro J.M., Amaravadi R.K., Baehrecke E.H., Cecconi F., Codogno P., Debnath J., Gewirtz D.A, Karantza V., Kimmelman A., Kumar S., Levine B., Maiuri M.C., Martin S.J., Penninger J., Piacentini M., Rubinsztein D.C., Simon H.-U., Simonsen A., Thorburn A.M., Velasco G., Ryan K.M., Kroemer G.* Autophagy in malignant transformation and cancer progression. EMBO J. 2015; 34(7): 856–880. doi: 10.15252/embj.201490784.

7. *Burada F., Nicoli E.R., Ciurea M.E., Uscatu D.C., Ioana M., Gheonea D.I.* Autophagy in colorectal cancer: An important switch from

physiology to pathology. World J Gastrointest Oncol. 2015; 7(11): 271–284. doi: 10.4251/wjgo.v7.i11.271.

8. *Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q.* Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Mol Cancer. 2015; 14: 48. doi: 10.1186/s12943-015-0321-5.

9. *Kocaturk N.M., Akkoc Y., Kig C., Bayraktar O., Gozuacik D., Kutlu O.* Autophagy as a molecular target for cancer treatment. Eur J Pharm Sci. 2019; 15(134): 116–137. doi: 10.1016 / j.ejps.2019.04.011.

10. *Tesselaar M.H., Crezee T., Schuurmans I., Gerrits D., Nagarajah J., Boerman O.C., Grunsven I.-van E.-van, Smit J.W.A, Netea-Maier R.T., Plantinga T.S.* Digitalislike compounds restore hNIS expression and iodide uptake capacity in anaplastic thyroid cancer. J Nucl Med. 2018; 59(5): 780–786. doi: 10.2967/jnumed.117.200675.

11. *Yu Y., Yu X., Fan C., Wang H., Wang R., Feng C., Guan H.* Targeting glutaminase-mediated glutamine dependence in papillary thyroid cancer. J Mol Med. 2018; 96(8): 777–790. doi: 10.1007 / s00109-018-1659-0.

12. *Wei W., Hardin H., Luo Q.Y.* Targeting autophagy in thyroid cancers. Endocr Relat Cancer. 2019; 26(4): 181–194. doi: 10.1530 / ERC-18-0502.

13. *Kim M.J., Woo S.J., Yoon C.H., Lee J.S., An S., Choi Y.H., Hwang S.G., Yoon G., Lee S.J.* Involvement of autophagy in oncogenic K-Ras-induced malignant cell transformation. Involvement of autophagy in oncogenic K-Ras-induced malignant cell transformation. J Biol Chem. 2011; 286(15): 12924–32. doi: 10.1074 / jbc.M110.138958

14. *Fagin J.A., Wells S.A.* Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. New Engl J Med. 2016; 375(23): 1054–1067. doi: 10.1056/NEJMc1613118.

15. *Morani F., Titone R., Pagano L., Galetto A., Alabiso O., Aimaretti G., Isidoro C.* Autophagy and thyroid carcinogenesis: genetic and epigenetic links. Endocr Relat Cancer. 2013; 21(1): 13–29. doi: 10.1530 / ERC-13-0271.

16. *Vlahakis A., Graef M., Nunnari J., Powers T.* TOR complex 2-Ypk1 signaling is an essential positive regulator of the general amino acid control response and autophagy. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111(29): 10586–10591.doi: 10.1073/pnas.1406305111.

17. *Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В.* Роль аутофагии в развитии опухолей щитовидной железы, связь с активацией AKT/m-TOR сигнального пути. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15(3): 110–117. [*Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu., Kondakova I.V., Tarasenko N.V.* The role of autophagy in the development of thyroid tumors, connection with the activation of the AKT / m-TOR signaling pathway. Clinical and Experimental Thyroidology. 2019; 15(3): 110–117. (in Russian)].

18. *Wang H.W., Kang., Zhao Y., Min I., Wyrwas B., Moore M., Teng L., Zarnegar R., Jiang X., Fahey T.J.* Targeting autophagy sensitizes BRAF-mutant thyroid cancer to vemurafenib. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(2): 634–643. doi: 10.1210/jc.2016-1999.

19. *Jiang Z.F., Shao L.J., Wang W.M., Yan X.B., Liu R.Y.* Decreased expression of Beclin-1 and LC3 in human lung cancer. Mol Biol Rep. 2012; 39(1): 259–267. doi: 10.1007/s11033-011-0734-1.

20. *Yu J., Ren P., Zhong T., Wang Y., Yan M., Xue B., Li R., Dai C., Liu C., Chen G., Yu X.F.* Pseudolaric acid B inhibits proliferation in SW579 human thyroid squamous cell carcinoma. Mol Med Rep. 2015; 12(5): 7195–7202. doi: 10,3892/mmr.2015.4418.

21. *Kim H.M., Kim E.S., Koo J.S.* Expression of autophagy-related proteins in different types of thyroid cancer. Int J Mol Sci. 2017; 18(3): 540. doi: 10,3390/ijms18030540.

22. *White E.* Autophagy and p53. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016; 6(4): a026120. doi: 10.1101/cshperspect.a026120.

23. *Gao P., Hao F., Dong X., QiuY.* The role of autophagy and Beclin-1 in radiotherapy-induced apoptosis in thyroid carcinoma cells. Int J Clin Exp Pathol. 2019; 12(3): 885–892.

24. *Gundara J.S., Robinson B.G., Sidhu S.B.* Evolution of the «autophagamiR». Autophagy. 2011; 7(12): 1553–1554. doi: 10.4161/auto.7.12.17762.

25. *Molinaro E., Romei C., Biagini A., Sabini E., Agate L., Mazzeo S., Materazzi G., Sellari-Franceschini S., Ribechini A., Torregrossa L., Basolo F., Vitti P., Elisei R.* Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(11): 644–660. doi: 10.1038/nrendo.2017.76.

26. *Catalano M.G., Fortunati N., Pugliese M., Marano F., Ortoleva L., Poli R., Asioli S., Bandino A., Palestini N., Grange C., Bussolati B., Boccuzzi G.* Histone deacetylase inhibition modulates E-cadherin expression and suppresses migration and invasion of anaplastic thyroid cancer cells. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(7): 1150–1159. doi: 10.1210 / jc.2011-2970.

27. *Füllgrabe J., Klionsky D.J., Histone B.J.* Post-translational modifications regulate autophagy flux and outcome. Autophagy. 2013; 9(10): 1621–1623. doi: 10.4161/auto.25803.

28. *Liu K., Ren T., Huang Y., Sun K., Bao X., Wang S., Zheng B., Guo W.* Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma. Cell Death Dis. 2017; 8(8): 3015. doi: 10.1038/cddis.2017.422.

29. *Lin C.I., Whang E.E., Abramson M.A., Jiang X., Price B.D., Donner D.B., Moore Jr. F.D., Ruan D.T.* Autophagy: a new target for advanced papillary thyroid cancer therapy. Surgery. 2009; 146(6): 1208–1214. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.019.

30. *Naoum G.E., Morkos M., Kim B., Arafat W.* Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. Mol Cancer. 2018; 17(1): 51. doi: 10.1186 / s12943-018-0786-0.

31. *Plantinga T.S., Tesselaar M.H., Morreau H., Corssmit E.P.M., Willemsen B.K., Kusters B., Grunsven A.C.E.-van, Smit J.W.A, Netea-MaierR.T.* Autophagy activity is associated with membranous sodium iodide symporter expression and clinical response to radioiodine therapy in non-medullary thyroid cancer. Autophagy. 2016; 12(7): 1195–1205. doi: 10.1080/15548627.2016.1174802.

32. *Рябая О.О., Егорова А.В., Степанова Е.В.* Роль аутофагии в механизме гибели опухолевых клеток. Успехи современной биологии. 2015; 135(2): 177–188. [*Ryabay O.O., Egorova A.V., StepanovaE.V.* The role of autophagy in the mechanism of tumor cell death. Advances in Modern Biology. 2015; 135(2): 177–188. (in Russian)].

33. *Wang W., Kang H., Zhao Y., Min I., Wyrwas B., Moore M., Teng L., Zarnegar R., Jiang X., Fahey T.J.* Targeting autophagy sensitizes BRAF-mutant thyroid cancer to vemurafenib. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(2): 634–643. doi: 10.1210/jc.2016-1999.

34. *Meng X., Wang H., Zhao J.,Hu L., Zhi J., Wei S., RuanX., Hou X., Li D., Zhang J., Yang W., Qian B., Wu Y., Zhang Y., Meng Z., Guan L., Zhang H., Zheng X., Gao M.* Apatinib inhibits cell proliferation and induces autophagy in human papillary thyroid carcinoma via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Front Oncol. 2020; 10(3): 217. doi: 10.3389 / fonc.2020.00217.

Поступила/Received 26.08.2020
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гарипов Карим Альбертович, аспирант кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-онколог онкологического отделения № 4, ГАУЗ РКОД МЗ РТ (г. Казань, Россия). E-mail: karimg@rambler.ru. SPIN-код: 9013-7722. ORCID: 0000-0001-7471-3650.

Афанасьева Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующая центром для диагностики и лечения больных раком щитовидной железы и других эндокринных органов ГАУЗ РКОД МЗ РТ (г. Казань, Россия). SPIN-код: 9921-0860. Researcher ID (WOS): AAE-2027-2020. Author ID (Scopus): 57196436798. ORCID: 0000-0002-6187-2983.

Абрамова Зинаида Ивановна, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», главный научный сотрудник НИЛ «Молекулярные основы патогенеза и терапии опухолевых заболеваний» ИФМиБ КФУ (г. Казань, Россия). SPIN-код: 5293-9741. Researcher ID: N-6976-2013. Author ID (Scopus): 24833015100. ORCID: 0000-0003-3749-3411.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гарипов Карим Альбертович: сбор и обработка материала, составление черновика рукописи.
Афанасьева Зинаида Александровна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала.
Абрамова Зинаида Ивановна: сбор и обработка материала, анализ научной работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Karim A. Garipov, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Oncologist, Department No. 4, Republican Clinical Cancer Center of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). E-mail: karimg@rambler.ru. SPIN-код: 9013-7722. ORCID: 0000-0001-7471-3650.
Zinaida A. Afanaseva, MD, DSc, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Center for Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer and Other Endocrine Organs Republican Clinical Cancer Center of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). SPIN-код: 9921-0860. Researcher ID (WOS): AAE-2027-2020. Author ID (Scopus): 57196436798. ORCID: 0000-0002-6187-2983.
Zinaida I. Abramova, DSc, Professor, Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Federal University Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Chief Researcher, Laboratory of Molecular Foundations of Pathogenesis and Therapy of Tumor Diseases, Institute of Physics and Mathematics and Biology, Kazan Federal University (Kazan, Russia). SPIN-код: 5293-9741. Researcher ID: N-6976-2013. Author ID (Scopus): 24833015100. ORCID: 0000-0003-3749-3411.

AUTHOR CONTRIBUTION

Karim A. Garipov: data collection and analysis, drafting of the manuscript.
Zinaida A. Afanaseva: data collection and analysis, study design and concept.
Zinaida I. Abramova: data collection and analysis, study supervision.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-141-150
УДК 616-006.04-092.9: 57.084.5

Для цитирования: *Кит О.И., Жукова Г.В., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Лукбанова Е.А.* Гуманизированные животные как модели экспериментальной онкологии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-141-150
For citation: *Kit O.I., Zhukova G.V., Maximov A.Yu., Goncharova A.S., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Lukbanova E.A.* Humanized animals as models of experimental oncology (review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-141-150

ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ ЖИВОТНЫЕ КАК МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.И. Кит, Г.В. Жукова, А.Ю. Максимов, А.С. Гончарова, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, Е.А. Лукбанова

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

Аннотация

Аннотация. Гуманизация иммунодефицитных животных позволяет исследовать рост ксенотрансплантатов злокачественных опухолей человека и их реакцию на лечебные воздействия с учетом процессов в иммунной системе и зоне опухоли, оказывающих значительное влияние на онкогенез и эффективность противоопухолевой терапии. Такие экспериментальные модели в настоящее время рассматриваются в качестве наиболее совершенного инструмента при разработке персонализированного противоопухолевого лечения. В обзоре охарактеризованы линии иммунодефицитных животных, используемых для трансплантации зрелых и стволовых клеток иммунной системы человека, описаны основные источники получения иммунных клеток человека при реализации Hu-PBL и Hu-CD34+ моделей, обозначены основные процедуры, необходимые для воспроизведения каждой модели, их модификации у взрослых и новорожденных животных, а также параметры иммуносупрессивного лучевого воздействия, предваряющего трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток человека. Описаны основные результаты гуманизации иммунодефицитных животных и примеры использования этих моделей для целей фундаментальной и клинической онкологии. Обсуждаются основные проблемы данного направления. Обзор составлен на основе анализа литературы, представленной в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, РИНЦ и др. за последние 7 лет (более 80 % источников, при этом более 50 % работ были опубликованы за последние 3 года).

Ключевые слова: ксенотрансплантаты злокачественных опухолей человека, гуманизация иммунодефицитных животных, лейкоциты, гемопоэтические стволовые клетки, сублетальное облучение.

HUMANIZED ANIMALS AS MODELS OF EXPERIMENTAL ONCOLOGY (REVIEW)

O.I. Kit, G.V. Zhukova, A.Yu. Maximov, A.S. Goncharova, E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, E.A. Lukbanova

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

Abstract

Abstract. The humanization of immunodeficient animals allows us to study the growth of xenografts of human malignant tumors and their response to therapeutic effects, taking into account processes in the immune system and tumor zone, which have a significant impact on oncogenesis and the effectiveness of antitumor therapy. Such experimental models are currently considered as the most advanced tool in the development

✉ **Жукова Галина Витальевна**, galya_57@mail.ru

of personalized antitumor treatment. The lines of immunodeficient animals most commonly used for the transplantation of mature and stem human immune cells have been characterized. The main sources of human immune cells when implementing the Hu-PBL and Hu-CD34+ models, as well as the BLT model (as an option to the CD34+ model) are described. The basic procedures necessary for reproducing each model, their modification in adult and newborn animals are outlined as well as the parameters of immunosuppressive radiation exposure, preceding the transplantation of human hematopoietic stem cells. The main results of the humanization of immunodeficient animals and examples of the use of these models for the purposes of fundamental and clinical oncology are described. The main problems of this direction are discussed. The review is based on an analysis of the literature presented in the Scopus, Web of Science, MedLine, RISC and others databases over the past 7 years (over 80 % of literature sources, with more than over 50 % of studies published over the last 3 years).

Key words: xenografts of human malignant tumors, humanization of immunodeficient animals, white blood cells, hematopoietic stem cells, sublethal irradiation.

Частота возникновения и тяжесть онкологических заболеваний в сочетании с проблемами химио-, радио- и иммунорезистентости ряда злокачественных опухолей (ЗО) определяют острую потребность в надежных способах лечения конкретных пациентов с распространенным опухолевым процессом. Современные экспериментальные модели злокачественного процесса, предусматривающие трансплантацию ксенографтов ЗО человека иммунодефицитным животным, не создают условий, адекватных тем, в которых происходит развитие опухолей в организме человека [1, 2]. Даже в случае ортотопической трансплантации материала биопсий (PDX, patient derived xenograft), то есть перемещения фрагментов опухоли конкретного пациента в аналогичные структуры и локусы тела животного, макро- и микроокружение ксенографта, а также системные влияния на опухолевый процесс значительно отличаются от того, что происходит в организме человека. Такие отличия обусловливают целый ряд отклонений молекулярно-генетических и гистологических показателей развивающихся ксенографтов, а также характеристик их роста, инвазии, ангиогенеза и метастазирования от параметров исходного злокачественного процесса [2]. Гуманизация иммунодефицитных животных моделей является необходимым дополнением трансплантации ксенографтов ЗО человека, поскольку позволяет хотя бы отчасти приблизить условия их роста к условиям развития злокачественного процесса в организме человека [2, 3].

Как и во многих других случаях, мыши, благодаря своим размерам, короткому жизненному циклу и значительному генетическому сходству с человеком, являются основной исходной моделью для гуманизации. Существует два основных направления в создании гуманизированных моделей – трансгенез [4, 5] и трансплантация зрелых или стволовых клеток иммунной системы человека с последующим их восстановлением и развитием в организме иммунодефицитных животных [6–8]. Первое направление связано с интеграцией генов человека в наследственный аппарат иммунокомпетентных животных (мыши с человеческими HLA, иммуноглобулинами, цитокинами и ростовыми факторами) [9, 10]. Для инициации человеческого гемопоэза у лабораторных грызунов с ксенотрансплантатами человеческих опухолей оно менее востребовано, чем второе направление, в связи с высокой стоимостью и целым рядом методических и методологических проблем, затрудняющих адекватное воспроизведение процессов, обусловленных генами человека, в организме животного [4, 11, 12].

Второе направление в разработке гуманизированных моделей также использует генетически модифицированные объекты. Формирование данного направления стало закономерным этапом развития исследований на иммунодефицитных животных. Иммунная природа основных механизмов противоопухолевой резистентности [13, 14], участие клеток иммунной системы в онкогенезе и формировании микроокружения опухоли [15, 16], существование опосредованных иммунной системой механизмов действия противоопухолевых химиопрепаратов [17], а также перспективность методов иммунотерапии для лечения онкологических заболеваний [2, 18] определяют целесообразность формирования человеческого гемопоэза в организме иммунодефицитных животных, у которых развиваются ксенографты злокачественных опухолей человека.

Основные линии иммунодефицитных животных, используемые для трансплантации иммунных клеток человека

Уже на первых этапах развития данного направления возникли проблемы с выбором исходной животной модели. Результаты первых экспериментов на бестимусных мышах-нудах, единственной в то время иммунодефицитной животной модели, буквально обескуражили исследователей. Оказалось, что, несмотря на резко сниженный уровень Т-лимфоцитов и хорошую прививаемость ксенографтов человеческих опухолей, наличие популяции В-лимфоцитов (хотя и неполноценной) и представленность компонентов врожденной иммунной системы не позволяли мышам-нудам поддерживать

рост введенных мононуклеаров периферической крови человека [19, 20]. Приживление клеток крови человека в организме мыши впервые стало возможным благодаря открытию мутации тяжелого комбинированного иммунодефицита scid (severe combined immunodeficiency), у мышей линии CB17 более 35 лет назад [21]. Было показано, что эти мыши имеют выраженный дефицит по В- и Т-клеткам в результате мутации в гене, кодирующем протеинкиназу, участвующую в репарации ДНК. Сравнительные исследования роста и метастазирования подкожных ксенографтов, полученных из клеточных линий опухолей рака мочевого пузыря, молочной железы и меланомы человека, выявили значительно более высокую частоту метастазирования у мышей Scid по сравнению с мышами nude – 96 и 27 % соответственно [22].

При этом даже у мышей CB17-Scid наблюдался довольно низкий уровень приживления гемопоэтических клеток человека из-за достаточно сильной врожденной иммунной системы [23]. Этот результат был улучшен путем использования модели NOD (non-obese diabetes), сочетающей scid-мутацию и диабет, не связанный с ожирением. Пятикратное усиление восстановления иммунных клеток человека у мышей линии NOD/SCID по сравнению с показателями у исходной модели CB-17-Scid было обусловлено кумуляцией дефектов в активности естественных киллерных клеток, макрофагов и системы комплемента [2, 23]. Следующий шаг в улучшении качества и повышении уровня человеческого гемопоэза был связан с нокаутом гена общей ɣ-цепи рецептора к ИЛ-2 (IL-2Rɣc), приводящим к потере мышиных функционально активных естественных киллерных клеток [2, 6, 24]. Новая линия животных была обозначена как NSG (NOD scid gamma mouse). Мыши NSG лишены адаптивной иммунной функции, имеют множественные дефекты врожденного иммунитета и обеспечивают повышенный уровень приживления гематолимфоидных ксенографтов человека – в 50 000 раз превышающий таковой у бестимусных мышей-нудов.

Комбинация мутаций scid, а также мутаций Rag1 и Rag2 с мутацией IL-2Rɣc позволила в период 2002–05 гг., кроме линии NSG, получить и другие новые генерации мышиных моделей с тяжелыми иммунодефицитами, названные NOG (также на базе NOD-scid) и BRG (на базе BALB/c Rag2) [2, 25, 26], демонстрирующие сходные уровни приживления гемопоэтических стволовых клеток человека и функциональной активности иммунных клеток после их восстановления в организме животного. Интересно, что мыши линии C57BL/6 с теми же мутациями Rag и ɣc, в отличие от мышей NSG, NOG и BRG, оставались способными к отторжению человеческих ксенографтов, что указывало на существование у них иного механизма отторжения на аналогичном генетическом фоне.

В настоящее время за рубежом существует целая индустрия по производству более 20 различных линий гуманизированных иммунодефицитных животных для медико-биологических исследований [2, 26]. Учитывая высокие уровни приживления человеческих клеток, которые достигаются у мышей с генотипом NOD-Scid IL-2Rɣc, валидность и распространенность соответствующих моделей, следует иметь в виду, что именно таких животных рекомендуют для изучения практически всех аспектов функционирования иммунной системы человека. Однако многие исследователи также продолжают использовать более ранние и менее совершенные иммунодефицитные модели, например мышей CB17-Scid и NOD/Lt-scid.

Различия в условиях развития опухолей человека в организме иммунодефицитных животных и онкологических больных обусловливают целый ряд отличий молекулярно-генетических, структурных и кинетических характеристик ксенографтов от показателей исходных ЗО. Выраженность таких отличий зависит от источника ксенографта (PDX или клеточные линии), структуры (фрагмент ткани, суспензия клеток), наличия и формы клеточных носителей-скаффолдов, а также локусов трансплантации [2, 5, 27]. В значительном числе случаев продолжительность жизни ограничена иммунодефицитностью животных и не используется в качестве показателя эффективности противоопухолевых воздействий. При подкожном ксенографировании часто (хотя и не всегда) наблюдается линейный рост трансплантата без заметной инвазии и метастазирования. Развитие, наиболее приближенное к исходному процессу, демонстрируют PDX при их ортотопической трансплантации в организм животных [28]. Такая модель в ряде случаев даже позволяет осуществить персонифицированную диагностику развития опухоли и эффективности лечения.

Основные технологии гуманизации и расширение возможностей использования иммунодефицитных животных в онкологии

Для формирования человеческого гемопоэза в организме иммунодефицитного животного используют две категории трансплантируемых клеток и две основные модели их приживления [1, 2, 26]. Каждая модель может иметь несколько вариантов и модификаций в зависимости от задач исследования и доступных линий иммунодефицитных животных и материалов. При создании модели Hu-PBL (human peripheral blood leukocytes) для трансплантации могут быть использованы мононуклеарные клетки периферической крови, PBMCs (peripheral blood mononuclear cells), взрослых доноров. При формировании Hu-CD34+ модели применяют гемопоэтические стволовые клетки человека, HSCs

Таблица/Table

Сравнение характеристики основных моделей гуманизации иммунодефицитных линейных мышей
Comparison of the characteristics of the main models of humanization of immunodeficient linear mice

Особенности/Characteristics	Hu-PBL	Hu-CD34
Источник иммунных клеток человека/ Source of human immune cells	Мононуклеары периферической крови (PBMCs)/ Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)	Пуповинная кровь, костный мозг взрослого человека, мобилизованные клетки периферической крови, фетальная печень, фетальный тимус (HSCs)/ Umbilical cord blood, adult bone marrow, mobilized peripheral blood cells, fetal liver, fetal thymus (HSCs)
Способ введения/ Injection method	Внутрибрюшинно или внутривенно/ Intraperitoneal or intravenous injection	Взрослым животным – внутривенно или интрафеморально. Новорожденным – внутривенно, в сердце или в печень/ For adult animals – intravenously or intrafemorally. Newborns – intravenously, in the heart or in the liver. Модель BLT – субренально, внутривенно/ BLT model – subrenal, intravenous
Линия мышей/Line of mice	NSG/NOG	NSG/NOG
Предподготовка/Pre-preparation	Нет/No	Сублетальное облучение/Sublethal radiation
Иммунная реконструкция: подтипы и состояние клеток/ Immune reconstruction: subtypes and state of cells	Зрелые лейкоциты человека с активированным фенотипом/ Mature human leukocytes with an activated phenotype	Все человеческие кроветворные линии в разной степени/ All human hematopoietic lines to varying degrees
GvHD, сроки развития/ GvHD, terms of development	4–6 нед/ 4–6 weeks	>2 мес/ >2 months
Время приживления/ Engraftment time	Короткое (3–5 дней)/ Short (3–5 days)	Длинное (3–4 нед)/Long (3–4 weeks)
Стоимость/Cost	$	$$$
Доступность тканей/ Accessibility of tissues	Высокая/High	Низкая/Low
Сложность/Complexity	Низкая/Low	Средняя/Medium

(hematopoietic stem cells), в том числе полученные из фетальных тимуса и печени.

Вариантом частичной гуманизации является одновременное с трансплантацией PDX введение мезенхимальных стволовых клеток человека. Эти клетки продуцируют ростовые и иммунорегуляторные факторы [29] и способны усилить сходство микроокружения ксенографта с микроокружением исходной опухоли человека [30]. Такая модификация ткани перитуморальной зоны обеспечивает фенотипическую стабильность трансплантатов, усиливает ангиогенез и ускоряет рост опухоли, приближая его характеристики к показателям, отмеченным в клинике. При этом было выявлено прогностическое значение модели в отношении прогрессирования рака молочной железы у конкретных пациентов.

Модель Hu-PBL является наиболее простой и экономичной моделью гуманизации, предусматривающей введение мононуклеарных лейкоцитов периферической крови человека иммунодефицитным мышам. Этот подход впервые применен в 1988 г. у мышей CB17-Scid [2]. PBMCs получают из крови здоровых доноров (реже используют селезенку или лимфоузлы), главный комплекс гистосовместимости (HLA) которых сопоставим с HLA ксенографтов опухоли. У мышей без мутации IL-2Rγc приживление лейкоцитов человека при внутривенном введении затруднено, но легко реализуемо при внутрибрюшинном ведении [26]. Т-лимфоциты составляют основную субпопуляцию иммунокомпетентных клеток, которая сохраняется и функционирует у мышей. Так, введение 20×10^6 клеток мышам линии NSG через 4 нед приводит к замещению 50 % лейкоцитов периферической крови человеческими CD45+ клетками [2]. Приблизительно 90 % этих CD45+ клеток составляли CD3+ Тлф с фенотипом активированных клеток или клеток памяти. Наблюдаемый после приживления низкий уровень В-лимфоцитов и миелоидных клеток человека, вероятно, обусловлен недостатком человеческих цитокинов, необходимых для выживания этих клеток [31]. Альтернативные протоколы реализации данной модели описывают дополнительный способ доставки PBMCs непосредственно в селезенку, что предполагает оперативное вмешательство и кратковременное извлечение селезенки из брюшной полости [26].

В онкологии данная модель применяется, главным образом, для тестирования средств и поиска новых мишеней иммунотерапии. В частности, с использованием Hu-PBL моделей была показана эффективность препаратов ниволумаб и урелумаб

при раке желудка [32], а также целесообразность применения антитела к карбоангидразе IX при почечно-клеточной карциноме [33]. Кроме того, выявлена способность введенных PBMCs человека регулировать скорость роста трансплантированных ксенографтов рака предстательной железы человека, инфильтрируя их аналогично тому, как это имело место в исходной опухоли [34]. Дополнительный аспект использования данной модели связан с воспроизведением лейкемий путем введения PBMCs пациентов в кровоток животных [35, 36].

К сожалению, введение мононуклеаров периферической крови человека способно лишь в весьма ограниченной степени восполнить недостаток клеток иммунной системы в организме иммунодефицитных животных-опухоленосителей. Кроме того, серьезная проблема, связанная с данной моделью, состоит в том, что трансплантация PBMCs человека неизменно приводит к развитию заболевания «трансплантат против хозяина», GvHD (graft-versus-host disease,), которое легко может быть оценено по потере массы тела [37]. Потеря массы более 15 % от исходной является признаком развития GVHD и требует эвтаназии животных. При этом CD4+ Т-лимфоциты, по-видимому, играют главную роль в индукции GvHD у Hu-PBL мышей, поскольку истощение вводимых PBMCs по CD4+ клеткам перед введением ослабляет клинические симптомы и увеличивает выживаемость мышей [32]. Таким образом, интервал тестирования лечебного воздействия при использовании данной модели ограничен несколькими неделями до появления явных признаков GvHD – обычно 4–6 нед после инъекции PBMCs. При этом следует отметить отдельные свидетельства возможности усовершенствования рассматриваемой модели. Так, в случае дополнения введенных PBMCs человека аутологичными дендритными клетками у мышей-опухоленосителей линии NSG не было отмечено проявления симптомов GVHD в обычные сроки [34].

Другой подход к гуманизации животных, известный как создание Hu-CD34+ модели, состоит в инъекции человеческих гемопоэтических стволовых клеток (HSCs) CD34+, новорожденным или взрослым иммунодефицитным реципиентам [2, 26, 36]. Модель позволяет исследовать формирование компонентов иммунной системы, реакции наивных лимфоцитов и обеспечивает более полное воспроизведение элементов иммунной системы человека в организме иммунодефицитных животных-опухоленосителей по сравнению с Hu-PBL моделью. Преимущество Hu-CD34+ модели состоит в том, что Т- и В-лимфоциты, развивающиеся из человеческих стволовых клеток, индуцируют толерантность в организме-реципиенте, что значительно отодвигает сроки развития GvHD. Это повышает информативное значение такого показателя, как продолжительность жизни животных-опухоленосителей.

Используемые для гуманизации гемопоэтические стволовые клетки могут быть получены из нескольких источников (пуповинная кровь, костный мозг взрослого человека, тимус и печень плода) [2, 38], а также могут быть мобилизованы из крови взрослых доноров с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [23]. Успешность приживления HSCs зависит от источника стволовых клеток, способа введения, линии и пола животных. Взрослым мышам (например, самцам и самкам NOG в возрасте 5–12 нед) HSCs вводят внутривенно или интрафеморально (в бедренную кость), у новорожденных животных применяют внутривенное введение, а также введение внутрь сердца или печени [2, 26].

Реализация данной модели требует предварительного сублетального облучения всего тела животного, а также истощения источника HSCs по Т-лимфоцитам (во избежание GvHD). При этом режимы облучения могут сильно варьировать в зависимости от используемой линии и возраста животных, и даже доза, необходимая для мышей одной линии и одинакового возраста, может различаться [23, 39, 40]. Так, радиорезистентность мышей NOD/Lt-scid IL2rγ значительно ниже, чем мышей Rag1/Rag2, что определяет кратную разницу в дозах облучения как для взрослых – 2,4 и 9 Гр, так и для новорожденных животных – 1–1,1 и 4 Гр соответственно.

Интервал между облучением мышей и введением им стволовых клеток человека составляет 4–24 ч для взрослых и до 4 ч для новорожденных мышей [26]. Контроль приживления HSCs проводят в период от 10 до 12 нед с помощью проточной цитометрии для выявления клеток CD45+ человека в периферической крови мыши. Эти клетки могут обнаруживаться в периферической крови уже через 4 нед после введения человеческих HSC, но в малом количестве и при отсутствии CD3+ Т-клеток. Самое высокое приживление лейкоцитов наблюдается в костном мозге, где уровни CD45+ клеток человека обычно превышают 75 %. У новорожденных или молодых мышей (до 4 нед) развитие Т-лимфоцитов ускорено по сравнению с взрослыми животными [41].

Модели Hu-CD34+ открывают дополнительные возможности для воспроизводства основных ростков кроветворения человека, что способствует приближению условий развития ксенотрансплантатов в организме животных к условиям развития исходных опухолей и их реакциям на лечение у онкологических больных [15, 36]. Так, после обработки пуповинной крови факторами, стимулирующими пролиферацию и ингибирующими апоптоз, получена фракция CD34+ клеток с сохраненной способностью дифференцироваться не только в лимфоидные, но и в миелоидные клетки. Это по-

зволило увеличить сходство ксенотрансплантатов опухолей головы и шеи с исходными ЗО по показателям экспрессии генов, управляющих процессами во внеклеточном матриксе, связанными с эпителиально-мезенхимальным переходом, а также с развитием иммунного ответа [42]. Кроме того, отмечено появление таких ранее отсутствовавших в моделях признаков исходных опухолей, как лимфангиогенез и передача управляющих сигналов с помощью хемокинов. Позже было показано, что человеческие HSCs трансформируются в иммунные клетки, которые проникают в опухоль и помогают копировать ее естественную микросреду [43]. Таким образом, удается сохранить значительное сходство показателей экспрессии эпителиальных, стромальных и иммунных факторов в ксенографтах гуманизированных мышей с показателями исходных опухолей человека, обратить вспять первоначальный генетический дрейф, наблюдаемый после пассажа на негуманизированных мышах, и предоставить более точную модель опухоли, её роста и метастазирования для оптимизации лечебных воздействий.

В связи с отсутствием адекватного микроокружения усовершенствование с помощью гуманизации моделей гетеротопических, подкожных, ксенотрансплантатов опухолей человека является более сложной задачей, чем при ортотопической перевивке PDX. Так, даже в случае гуманизации новорожденных животных с помощью HSCs, последующей подкожной перевивки ксенотрансплантатов на основе клеточной линии рака легкого, их роста и инфильтрации клетками иммунной системы человека не отмечается значительных различий в характеристиках развития и гистотипе опухолей у гуманизированных и негуманизированных животных [44].

Модели гуманизированных мышей можно использовать для изучения сложной взаимосвязи между развитием опухоли, онколитическими вирусами и иммунной системой человека, а также для выявления эффективных схем адоптивной клеточной терапии [36]. На Hu-CD34+ моделях показана эффективность комбинированной терапии с использованием CTLA4-блокирующего антитела и онколитического вируса коровьей оспы (VACV) в отношении рака легкого [44], а также возможность ингибирования роста меланомы с помощью блокады иммунных контрольных точек [45]. При этом существование иммунотропных механизмов действия химиопрепаратов [17] и вызываемых ими системных реакций указывает на целесообразность использования гуманизированных моделей при тестировании широкого спектра противоопухолевых средств [1, 6].

BLT модель (bone, liver, thymus) является перспективным вариантом Hu-CD34+ модели, поскольку направлена на воспроизведение основных звеньев иммунной системы человека в организме животного. Она формируется путем трансплантации ткани фетальной печени и тимуса человека в субренальную капсулу при одновременном внутривенном введении аутологичных CD34+ клеток из той же фетальной печени взрослым иммунодефицитным мышам [7, 46]. При этом HSCs, полученные от пациентов с заболеваниями иммунной системы или генетически модифицированные мутациями, связанными с опухолью, повторяют основные признаки, обусловленные этими заболеваниями. Таким образом, различные варианты этой модели позволяют хотя бы отчасти прояснить картину изменений в иммунной системе пациентов с опухолями разных локализаций и при различных способах лечения. BLT модели также могут быть использованы для наиболее полного на современном этапе воспроизведения человеческих гемобластозов. Кроме того, наличие таких животных обеспечивает возможность разработки эффективных методов клеточной терапии онкологических заболеваний. Проблема состоит в малой доступности рассматриваемой модели в связи с ограниченным количеством необходимых тканей фетальных тимуса и печени человека. Один из способов преодоления указанного препятствия может состоять во вторичной трансплантации клеток костного мозга и имплантатов фетальных органов человека от мышей BLT мышам-реципиентам NSG [7].

В таблице из статьи P. De La Rochere et al. [2] обобщены сведения о двух основных моделях гуманизации мышей иммунодефицитных линий. На современном этапе Hu-CD34+ модель и её модификации обеспечивают более широкие возможности для воспроизведения компонентов иммунной системы человека в организме иммунодефицитных животных с ксенографтами злокачественных опухолей человека по сравнению с Hu-PBL моделью и отодвигают сроки развития GvHD. К основным ограничениям Hu-CD34+ моделей относятся недостаток регуляторного влияния цитокинов, гуморальных факторов системного действия и отсутствие возможности достаточно полного восстановления не только миелоидного ростка кроветворения, но и репертуара Т-лимфоцитов конкретного больного [15, 36]. Кроме того, в большинстве случаев пока не удается использовать для трансплантации ксенографта и гуманизации иммунодефицитного животного образцов, полученных от одного и того же пациента [1, 6].

Заключение

Животные, способные поддерживать рост злокачественных опухолей человека и воспроизводить полноценное функционирование основных компонентов иммунной системы человека, рассматриваются в качестве наиболее совершенной модели для разработки схем персонализированного противоопухолевого лечения и решения ряда проблем

фундаментальной онкологии. Несмотря на значительные достижения, связанные с применением методов гуманизации, эти технологии находятся в стадии разработки. Воссоздание на мышиной модели иммунной системы человека пока еще не способно в достаточной степени воспроизвести миелоидный компонент кроветворения, обеспечить полноценное развитие и функционирование клеток мононуклеарного ряда, адекватную продукцию цитокинов и ростовых факторов, а также полностью устранить возможность развития GvHD [2]. Усилия по улучшению имеющихся моделей направлены на решение ряда технических проблем, а также на разработку новых подходов к гуманизации животных-опухоленосителей и улучшению их свойств в качестве моделей злокачественного процесса типа «avatar». Основные направления совершенствования моделей гуманизированных мышей включают модификацию организма-хозяина для снижения врожденного иммунитета, препятствующего приживлению клеток человека; генетическую модификацию для обеспечения организма животного специфическими для человека факторами роста и цитокинами, необходимыми для полноценного гемо- и иммунопоэза, а также эффективные протоколы приживления клеток и тканей человека в организме животных [47] и расширения терапевтических возможностей гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток путем целенаправленной модификации [15].

С этой же целью рассматриваются подходы, связанные с блокадой контрольных иммунных точек [48], генерацией гуманизированных микросред с применением биоинженерных технологий [49], сочетанием методов геномной, тканевой инженерии и регенеративной медицины [5]. Имеются положительные результаты по созданию новых линий генетически модифицированных животных, обладающих повышенными способностями к индукции человеческого эритро- и тромбопоэза [50], развитию субпопуляций циркулирующих и резидентных естественных киллерных клеток [51, 52], а также демонстрирующих выраженную устойчивость к GvHD [53]. Развивая методы гуманизации иммунодефицитных животных-опухоленосителей, необходимо использовать возможность обращения к иммунокомпетентным моделям, способным поддерживать рост человеческих клеток и тканей, обеспечивать сходство структурных и кинетических характеристик ксенографтов с показателями злокачественного процесса в организме человека. В этой связи интересны сведения о приобретении сфероидами человеческой глиобластомы способности к росту в мозге гетерозиготных сибсов крыс-нудов [54], а также о росте ксенографтов глиобластомы у иммунокомпетентных мышей при временной блокаде костимуляции Т-клеток [55]. Конечный результат совершенствования животных моделей экспериментальной онкологии заключается в воспроизведении комплекса иммунобиологических свойств, связанных со злокачественным процессом в организме человека, и в обеспечении адекватной оценки эффективности противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Williams J.A.* Using PDX for Preclinical Cancer Drug Discovery: The Evolving Field. J Clin Med. 2018 Mar 2; 7(3): 41. doi: 10.3390/jcm7030041.

2. *De La Rochere P., Guil-Luna S., Decaudin D., Azar G., Sidhu S.S., Piaggio E.* Humanized Mice for the Study of Immuno-Oncology. Trends Immunol. 2018 Sep; 39(9): 748–763. doi: 10.1016/j.it.2018.07.001.

3. *Wege A.K.* Humanized Mouse Models for the Preclinical Assessment of Cancer Immunotherapy. BioDrugs. 2018; 32(3): 245–66. doi: 10.1007/s40259-018-0275-4.

4. *Каркищенко Н.Н., Рябых В.П., Каркищенко В.Н., Колоскова Е.М.* Создание гуманизированных мышей для фармакотоксикологических исследований (успехи, неудачи и перспективы). Биомедицина. 2014; (3): 4–22. [*Karkischenko N.N., Ryabykh V.P., Karkishchenko V.N., Koloskova E.M.* Creation of humanized mice for pharmacotoxicological research (successes, failures and prospects). Biomedicine. 2014; 3: 4–22. (in Russian)].

5. *Landgraf M., McGovern J.A., Friedl P., Hutmacher D.W.* Rational Design of Mouse Models for Cancer Research. Trends Biotechnol. 2018 Mar; 36(3): 242–251. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.12.001.

6. *Zhou Q., Facciponte J., Jin M., Shen Q., Lin Q.* Humanized NOD-SCID IL2rg–/– mice as a preclinical model for cancer research and its potential use for individualized cancer therapies. Cancer Lett. 2014 Mar 1; 344(1): 13–19. doi: 10.1016/j.canlet.2013.10.015.

7. *Smith D.J., Lin L.J., Moon H., Pham A.T., Wang X., Liu S., Ji S., Rezek V., Shimizu S., Ruiz M., Lam J., Janzen D.M., Memarzadeh S., Kohn D.B., Zack J.A., Kitchen S.G., An D.S., Yang L.* Propagating Humanized BLT Mice for the Study of Human Immunology and Immunotherapy. Stem Cells Dev. 2016 Dec 15; 25(24): 1863–1873. doi: 10.1089/scd.2016.0193.

8. *Jespersen H., Lindberg M.F., Donia M., Söderberg E.M.V., Andersen R., Keller U., Ny L., Svane I.M., Nilsson L.M., Nilsson J.A.* Clinical responses to adoptive T-cell transfer can be modeled in an autologous immune-humanized mouse model. Nat Commun. 2017 Sep; 8(1): 707. doi: 10.1038/s41467-017-00786-z.

9. *Murphy A.J., Macdonald L.E., Stevens S., Karow M., Dore A.T., Pobursky K., Huang T.T., Poueymirou W.T., Esau L., Meola M., Mikulka W., Krueger P., Fairhurst J., Valenzuela D.M., Papadopoulos N., Yancopoulos G.D.* Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Apr 8; 111(14): 5153–8. doi: 10.1073/pnas.1324022111.

10. *Kersten K., de Visser K.E., van Miltenburg M.H., Jonkers J.* Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. EMBO Mol Med. 2017 Feb; 9(2): 137–153. doi: 10.15252/emmm.201606857.

11. *Холоденко И.В., Доронин И.И., Холоденко Р.В.* Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний. Иммунология. 2013; 5: 282–286. [*Kholodenko I.V., Doronin I.I., Kholodenko R.V.* Tumor models in the study of cancer diseases. Immunology. 2013; 5: 282–286. (in Russian)].

12. *Céspedes M.V., Casanova I., Parreño M., Mangues R.* Mouse models in oncogenesis and cancer therapy. Clin Transl Oncol. 2006 May; 8(5): 318–29. doi: 10.1007/s12094-006-0177-7.

13. *Medler T.R., Cotechini T., Coussens L.M.* Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. Trends Cancer. 2015 Sep 1; 1(1): 66–75. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.008.

14. *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 Functional Analogs in Categories of Synergetics. Biofizika. 2016 Mar-Apr; 61(2): 359–73.

15. *Morton J.J., Bird G., Refaeli Y., Jimeno A.* Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap. Cancer Res. 2016 Nov 1; 76(21): 6153–6158. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260.

16. *Morton J.J., Bird G., Refaeli Y., Jimeno A.* Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap. Cancer Res. 2016; 76(21): 6153–6158. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260.

17. *Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F.* Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. Cell Death Differ. 2014 Jan; 21(1): 15–25. doi: 10.1038/cdd.2013.67.

18. *Kähkönen T.E., Suominen M.I., Halleen J.M., Haapaniemi T., Tanaka A., Seiler M., Bernoulli J.* Humanized mouse models of triple-negative and triple-positive breast cancer for preclinical validation of novel immuno-oncology therapies. Eur J Cancer. 2018; 92: S7–S8. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.020.

19. *Scadden D., Silberstein L.* Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 11, 119-12 Hematopoietic Microenvironment. 7 Ed. Elsevier, 2018. 2408 p.

20. *Holzapfel B.M., Thibaudeau L., Hesami P.* Humanised xenograft models of bone metastasis revisited: novel insights into species-specific mechanisms of cancer cell osteotropism. Cancer Metastasis Rev. 2013; 32: 129–135. doi: 10.1007/s10555-013-9437-5.

21. *Bosma G.C., Custer R.P., Bosma M.J.* A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. Nature. 1983 Feb 10; 301(5900): 527–30. doi: 10.1038/301527a0.

22. *Xie X., Brünner N., Jensen G., Albrectsen J., Gotthardsen B., Rygaard J.* Comparative studies between nude and scid mice on the growth and metastatic behavior of xenografted human tumors. Clin Exp Metastasis. 1992 May; 10(3): 201–10. doi: 10.1007/BF00132752.

23. *Shultz L.D., Ishikawa F., Greiner D.L.* Humanized mice in translational biomedical research. Nat Rev Immunol. 2007 Feb; 7(2): 118–30. doi: 10.1038/nri2017.

24. *Ito M., Hiramatsu H., Kobayashi K., Suzue K., Kawahata M., Hioki K., Ueyama Y., Koyanagi Y., Sugamura K., Tsuji K., Heike T., Nakahata T.* NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. Blood. 2002 Nov 1; 100(9): 3175–82. doi: 10.1182/blood-2001-12-0207.

25. *Панков Д.Д., Румянцев А.Г.* Оптимизация экспериментальных моделей заболевания лейкозом у человека (обзор литературы). Онкогематология. 2012; (4): 48–52. [*Pankov D.D.1., Rumyantsev A.G.* Optimization of experimental human leukemia models (review). Onco-hematology. 2012; (4): 48–52. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-4-48-52.

26. *Pearson T., Greiner D.L., Shultz L.D.* Creation of «humanized» mice to study human immunity. Curr Protoc Immunol. 2008 May; Chapter 15: Unit 15.21. doi: 10.1002/0471142735.im1521s81.

27. *Трещалина Е.М.* Иммунодефицитные мыши balb/c nude и моделирование различных вариантов опухолевого роста для доклинических исследований. Российский биотерапевтический журнал. 2017; 16(3): 6–13. [*Treshalina H.M.* Immunodeficient mice balb/c nude and modeling of various types of tumor growth for preclinical studies. Russian Journal of Biotherapy. 2017; 16(3): 6–13. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-6-13.

28. *Pompili L., Porru M., Caruso C., Biroccio A., Leonetti C.* Patient-derived xenografts: a relevant preclinical model for drug development. J Exp Clin Cancer Res. 2016; 35: 189. doi: 10.1186/s13046-016-0462-4.

29. *Chen P., Huang Y., Womer K.L.* Effects of mesenchymal stromal cells on human myeloid dendritic cell differentiation and maturation in a humanized mouse model. J Immunol Methods. 2015 Dec; 427: 100–4. doi: 10.1016/j.jim.2015.10.008.

30. *DeRose Y.S., Wang G., Lin Y.C., Bernard P.S., Buys S.S., Ebbert M.T., Factor R., Matsen C., Milash B.A., Nelson E., Neumayer L., Randall R.L., Stijleman I.J., Welm B.E., Welm A.L.* Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. Nat Med. 2011 Oct; 17(11): 1514–20. doi: 10.1038/nm.2454.

31. *Moser J., van Ark J., van Dijk M.C., Greiner D.L., Shultz L.D., van Goor H., Hillebrands J.L.* Distinct Differences on Neointima Formation in Immunodeficient and Humanized Mice after Carotid or Femoral Arterial Injury. Sci Rep. 2016 Oct 19; 6: 35387. doi: 10.1038/srep35387.

32. *Sanmamed M.F., Rodriguez I., Schalper K.A., Oñate C., Azpilikueta A., Rodriguez-Ruiz M.E., Morales-Kastresana A., Labiano S., Pérez-Gracia J.L., Martín-Algarra S., Alfaro C., Mazzolini G., Sarno F., Hidalgo M., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Melero* I. Nivolumab and Urelumab Enhance Antitumor Activity of Human T Lymphocytes Engrafted in Rag2-/-IL2Rγnull Immunodeficient Mice. Cancer Res. 2015 Sep 1; 75(17): 3466–78. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3510.

33. *Chang D.K., Moniz R.J., Xu Z., Sun J., Signoretti S., Zhu Q., Marasco W.A.* Human anti-CAIX antibodies mediate immune cell inhibition of renal cell carcinoma in vitro and in a humanized mouse model in vivo. Mol Cancer. 2015 Jun 11; 14: 119. doi: 10.1186/s12943-015-0384-3.

34. *Roth M.D., Harui A.* Human tumor infiltrating lymphocytes cooperatively regulate prostate tumor growth in a humanized mouse model. J Immunother Cancer. 2015 Apr 21; 3: 12. doi: 10.1186/s40425-015-0056-2.

35. *Ye W., Jiang Z., Li G.X., Xiao Y., Lin S., Lai Y., Wang S., Li B., Jia B., Li Y., Huang Z.L., Li J, Feng F., Li S., Yao H., Liu Z., Cao S., Xu L., Li Y., Wu D., Zeng L, Zhong M., Liu P., Wen Z.S., Xu B., Yao Y., Pei D., Li P.* Quantitative evaluation of the immunodeficiency of a mouse strain by tumor engraftments. J Hematol Oncol. 2015 May 29; 8: 59. doi: 10.1186/s13045-015-0156-y.

36. *Choi Y., Lee S., Kim K., Kim S.H., Chung Y.J., Lee C.* Studying cancer immunotherapy using patient-derived xenografts (PDXs) in humanized mice. Exp Mol Med. 2018 Aug 7; 50(8): 1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0115-0.

37. *Naserian S., Leclerc M., Thiolat A., Pilon C., Le Bret C., Belkacemi Y., Maury S., Charlotte F., Cohen J.L.* Simple, Reproducible, and Efficient Clinical Grading System for Murine Models of Acute Graft-versus-Host Disease. Front Immunol. 2018 Jan 22; 9: 10. doi: 10.3389/fimmu.2018.00010.

38. *Ishikawa F., Yasukawa M., Lyons B., Yoshida S., Miyamoto T., Yoshimoto G., Watanabe T., Akashi K., Shultz L.D., Harada M.* Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chain(null) mice. Blood. 2005; 106(5): 1565–73. doi: 10.1182/blood-2005-02-0516.

39. *Knibbe-Hollinger J.S., Fields N.R., Chaudoin T.R., Epstein A.A., Makarov E., Akhter S.P., Gorantla S., Bonasera S.J., Gendelman H.E., Poluektova L.Y.* Influence of age, irradiation and humanization on NSG mouse phenotypes. Biol Open. 2015 Sep 9; 4(10): 1243–52. doi: 10.1242/bio.013201.

40. *Miller P.H., Rabu G., MacAldaz M., Knapp D.J., Cheung A.M., Dhillon K., Nakamichi N., Beer P.A., Shultz L.D., Humphries R.K., Eaves C.J.* Analysis of parameters that affect human hematopoietic cell outputs in mutant c-kit-immunodeficient mice. Exp Hematol. 2017 Apr; 48: 41–49. doi: 10.1016/j.exphem.2016.12.012.

41. *Brehm M.A., Bortell R., Diiorio P., Leif J., Laning J., Cuthbert A., Yang C., Herlihy M., Burzenski L., Gott B., Foreman O., Powers A.C., Greiner D.L., Shultz L.D.* Human immune system development and rejection of human islet allografts in spontaneously diabetic NOD-Rag1null IL2rgammanull Ins2Akita mice. Diabetes. 2010 Sep; 59(9): 2265–70. doi: 10.2337/db10-0323.

42. *Brehm M.A., Bortell R., Diiorio P., Leif J., Laning J., Cuthbert A., Yang C., Herlihy M., Burzenski L., Gott B., Foreman O., Powers A.C., Greiner D.L., Shultz L.D.* Human immune system development and rejection of human islet allografts in spontaneously diabetic NOD-Rag1null IL2rgammanull Ins2Akita mice. Diabetes. 2010 Sep; 59(9): 2265–70. doi: 10.2337/db10-0323.

43. *Morton J.J., Bird G., Keysar S.B., Astling D.P., Lyons T.R., Anderson R.T., Glogowska M.J., Estes P., Eagles J.R., Le P.N., Gan G., McGettigan B., Fernandez P., Padilla-Just N., Varella-Garcia M., Song J.I., Bowles D.W., Schedin P., Tan A.C., Roop D.R., Wang X.J., Refaeli Y., Jimeno A.* XactMice: humanizing mouse bone marrow enables microenvironment reconstitution in a patient-derived xenograft model of head and neck cancer. Oncogene. 2016 Jan 21; 35(3): 290–300. doi: 10.1038/onc.2015.94.

44. *Tsoneva D., Minev B., Frentzen A., Zhang Q., Wege A.K., Szalay A.A.* Humanized Mice with Subcutaneous Human Solid Tumors for Immune Response Analysis of Vaccinia Virus-Mediated Oncolysis. Mol Ther Oncolytics. 2017 Mar 21; 5: 41–61. doi: 10.1016/j.omto.2017.03.001.

45. *Jespersen H., Lindberg M.F., Donia M., Söderberg E.M.V., Andersen R., Keller U., Ny L., Svane I.M., Nilsson L.M., Nilsson J.A.* Clinical responses to adoptive T-cell transfer can be modeled in an autologous immune-humanized mouse model. Nat Commun. 2017; 8(1): 707. doi: 10.1038/s41467-017-00786-z.

46. *Xia J., Hu Z., Yoshihara S., Li Y., Jin C.H., Tan S., Li W., Chen Q., Sykes M., Yang Y.G.* Modeling Human Leukemia Immunotherapy in Humanized Mice. EBioMedicine. 2016 Aug; 10: 101–8. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.028.

47. *Brehm M.A., Wiles M.V., Greiner D.L., Shultz L.D.* Generation of improved humanized mouse models for human infectious diseases. J Immunol Methods. 2014 Aug; 410: 3–17. doi: 10.1016/j.jim.2014.02.011.

48. *Klevorn L.E., Teague R.M.* Adapting Cancer Immunotherapy Models for the Real World. Trends Immunol. 2016 Jun; 37(6): 354–363. doi: 10.1016/j.it.2016.03.010.

49. *Abarrategi A., Mian S.A., Passaro D., Rouault-Pierre K., Grey W., Bonnet D.* Modeling the human bone marrow niche in mice: From host bone marrow engraftment to bioengineering approaches. J Exp Med. 2018 Mar 5; 215(3): 729–743. doi: 10.1084/jem.20172139.

50. *Rahmig S., Kronstein-Wiedemann R., Fohgrub J., Kronstein N., Nevmerzhitskaya A., Bornhäuser M., Gassmann M., Platz A., Ordemann R., Tonn T., Waskow C.* Improved Human Erythropoiesis and Platelet Formation in Humanized NSGW41 Mice. Stem Cell Reports. 2016 Oct 11; 7(4): 591–601. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.005.

51. *Katano I., Nishime C., Ito R, Kamisako T., Mizusawa T., Ka Y., Ogura T., Suemizu H., Kawakami Y., Ito M., Takahashi T.* Long-term maintenance of peripheral blood derived human NK cells in a novel human IL-15-transgenic NOG mouse. Sci Rep. 2017; 7(1): 17230. doi: 10.1038/s41598-017-17442-7.

52. *Herndler-Brandstetter D., Shan L., Yao Y., Stecher C., Plajer V., Lietzenmayer M., Strowig T., de Zoete M.R., Palm N.W., Chen J., Blish C.A., Frleta D., Gurer C., Macdonald L.E., Murphy A.J., Yancopoulos G.D., Montgomery R.R., Flavell R.A.* Humanized mouse model supports development, function, and tissue residency of human natural killer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Nov 7; 114(45): E9626–E9634. doi: 10.1073/pnas.1705301114.

53. *Zeng Y., Liu B., Rubio M.T., Wang X., Ojcius D.M., Tang R., Durrbach A., Ru Z., Zhou Y., Lone Y.C.* Creation of an immunodeficient HLA-transgenic mouse (HUMAMICE) and functional validation of human immunity after transfer of HLA-matched human cells. PLoS One. 2017 Apr 11; 12(4): e0173754. doi: 10.1371/journal.pone.0173754.

54. *Huszthy P.C., Sakariassen P.Ø., Espedal H., Brokstad K.A., Bjerkvig R., Miletic H.* Engraftment of Human Glioblastoma Cells in Immunocompetent Rats through Acquired Immunosuppression. PLoS One. 2015 Aug 20; 10(8): e0136089. doi: 10.1371/journal.pone.0136089.

55. *Semenkow S., Li S., Kahlert U.D., Raabe E.H., Xu J., Arnold A., Janowski M., Oh B.C., Brandacher G., Bulte J.W.M., Eberhart C.G., Walczak P.* An immunocompetent mouse model of human glioblastoma. Oncotarget. 2017 May 15; 8(37): 61072–61082. doi: 10.18632/oncotarget.17851.

Поступила/Received 30.05.2019
Принята в печать/Accepted 20.08.2019

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). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Жукова Галина Витальевна, доктор биологических 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.

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. Author ID (Scopus): 56579049500. ORCID: 0000-0002-1397-837X.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, руководитель ИЛЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343.

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.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жукова Галина Витальевна: поиск и анализ литературы, написание текста статьи.

Максимов Алексей Юрьевич: формулировка задач и актуальных тем обзора для выработки стратегии дальнейших экспериментальных исследований.

Гончарова Анна Сергеевна: поиск и анализ литературы.

Златник Елена Юрьевна: научное редактирование статьи.

Новикова Инна Арнольдовна: анализ литературы по отдельным темам обзора.

Лукбанова Екатерина Алексеевна: техническое редактирование статьи, уточнение сведений литературы по отдельным темам обзора.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Galina V. Zhukova, DSc, Principal Investigator, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: galya_57@mail.ru. SPIN-код: 1887-7415. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Alexey Yu. Maksimov, MD, DSc, Professor, Deputy Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 7322-5589. Author ID (Scopus): 56579049500. ORCID: 0000-0002-1397-837X.

Anna S. Goncharova, PhD, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Leading Researcher, Tumor Immunophenotyping Laboratory, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy Director for Science, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343.
Ekaterina A. Lukbanova, Junior Researcher, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: project supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Galina V. Zhukova: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Alexey Yu. Maximov: data collection and interpretation .
Anna S. Goncharova: data collection and analysis.
Elena Yu. Zlatnik: editing of the manuscript.
Inna A. Novikova: data analysis.
Ekaterina A. Lukbanova: technical editing of the manuscript, data interpretation.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-151-157
УДК 616.155.392+616.9]-08

Для цитирования: *Александрова Т.Н., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н., Прядезникова А.М., Санникова А.Н., Парфенова С.Н., Соловьева И.Е., Терехова Л.Д., Григорьев Г.И.* Клинический случай успешного лечения инфекции COVID-19 в дебюте В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 151–157. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-151-157

For citation: *Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Yadrikhinskaya V.N., Pryadeznikova A.M., Sannikova A.N., Parfenova S.N., Solovieva I.E., Terekhova L.D., Grigoriev G.I.* Clinical case of successful treatment of COVID-19 infection manifested with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 151–157. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-151-157

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ДЕБЮТЕ В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Т.Н. Александрова[1], И.И. Мулина[1], В.Н. Ядрихинская[2], А.М. Прядезникова[1], А.Н. Санникова[1], С.Н. Парфенова[1], И.Е. Соловьева[1], Л.Д. Терехова[1], Г.И. Григорьев[1]

ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», г. Якутск, Россия[1]
Россия, 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км. E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru[1]
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия[2]
Россия, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27[2]

Аннотация

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция в настоящий момент представляет глобальную угрозу. Больные онкологическими заболеваниями представляют группу риска инфицирования новой коронавирусной инфекцией, а также тяжелого течения и высокой летальности. **Описание клинического случая.** Представлен опыт лечения больного молодого возраста, у которого одновременно диагностированы новая коронавирусная инфекция и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. После верификации морфологического и иммунофенотипического варианта лейкоза была начата программная терапия по протоколу «ОЛЛ-2009» на фоне противовирусных, антибактериальных препаратов и заместительной терапии иммуноглобулинами. Развившаяся на фоне цитостатического лечения нейтропения привела к резкому ухудшению состояния с прогрессированием поражения легких и дыхательной недостаточности, что потребовало отмены введения цитостатических препаратов и перевода в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Далее в условиях реанимационного отделения продолжена терапия дексаметазоном, а также массивная антибактериальная, противогрибковая терапия. В связи с увеличением поражения легких до 75 % и нарастанием дыхательной недостаточности начата неинвазивная вентиляция легких. На фоне проведенных мероприятий достигнута клинико-гематологическая ремиссия с восстановлением показателей гемограммы и последующим регрессом пневмонии. Однако наблюдалась длительная персистенция вируса в организме, в связи с чем тактика лечения острого лимфобластного лейкоза была пересмотрена. По рекомендации федерального центра пациент был переведен на поддерживающую терапию меркаптопурином и метотрексатом. После элиминации вируса на 56-й день от инициального положительного теста программная терапия продолжена согласно протоколу «ОЛЛ-2009». **Заключение.** Тактика лечения больных онкологическими заболеваниями, в том числе гемобластозами, в период пандемии должна подбираться индивидуально с оценкой потенциальной пользы и риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, COVID-19, инфекционные осложнения.

Александрова Туйара Никоновна, alexandrova_tuyara@mail.ru

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF COVID-19 INFECTION MANIFESTED WITH B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

T.N. Aleksandrova[1], I.I. Mulina[1], V.N. Yadrikhinskaya[2], A.M. Pryadeznikova[1], A.N. Sannikova[1], S.N. Parfenova[1], I.E. Solovieva[1], L.D. Terekhova[1], G.I. Grigoriev[1]

Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine, Yakutsk, Russia[1]
4 km, Sergelyakhskoye shosse, Yakutsk, 677000, Russia[1]
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru[1]
M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia[2]
27, Oyunskogo str.,Yakutsk, 677000, Russia[2]

Abstract

Background. The novel Corona virus disease 2019 (COVID-19) is currently a global threat. Cancer patients constitute a group that is at high risk of COVID-19 infection with a more severe disease course and higher mortality rate. **Case description.** We report a case of COVID-19 occurring concurrently with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a young male patient. After verification of the morphological and immunophenotypic profiles of leukemia, the patient received ALL treatment (ALL-2009 protocol) with concurrent administration of antiviral and antibacterial drugs, as well as immunoglobin replacement therapy. Neutropenia caused by cytostatic treatment led to the progression of lung damage and respiratory failure, which required the withdrawal of cytostatic drugs. The patient was transferred to the Intensive Care Department, where dexamethasone therapy as well as antibacterial and antifungal therapy was continued. Since the lung damage reached 75 % and respiratory failure began to increase, non-invasive ventilation of the lungs was started. Clinical and hematological remission with hematologic recovery and subsequent pneumonia regression was achieved. However, long-term persistence of the virus was observed, and therefore the strategy for treating acute lymphoblastic leukemia was revised. Maintenance therapy with mercaptopurine and methotrexate was administered. After elimination of the virus on the 56th day from the initial positive test, therapy according to the ALL-2009 protocol was continued. **Conclusion**. The tactics of treating cancer patients with hemoblastosis during a pandemic should be selected individually with an assessment of the potential benefits and risk of life-threatening complications.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, COVID-19, infections.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), представляющая в настоящий момент глобальную угрозу, впервые зарегистрирована в конце декабря 2019 г. в провинции Ухань, Китай. Первые случаи «пневмонии неизвестной этиологии» характеризовались лихорадкой ≥ 38 °С, рентгенологическими признаками пневмонии, низким/нормальным количеством лейкоцитов, лимфопенией и отсутствием ответа на стандартную антибактериальную терапию [1]. Секвенирование генома вируса, выделенного из бронхоальвеолярного лаважа больных с атипичной пневмонией, позволило идентифицировать новую коронавирусную инфекцию, названную 2019-nCoV [2]. Впоследствии Международный комитет по таксономии вирусов классифицировал новую коронавирусную инфекцию как SARS-CoV-2 [3]. С марта 2020 г. инфекция носит характер пандемии, затронувшей более 200 стран. По официальным данным, в настоящее время количество инфицированных лиц по всему миру превышает 120 млн, летальных исходов – 2 млн [4]. Больные онкологическими заболеваниями представляют группу риска инфицирования COVID-19 вследствие иммуносупрессивного состояния, вызванного как основным заболеванием, так и противоопухолевым лечением [5]. Кроме того, доказано, что среди больных онкологическими заболеваниями выше риск тяжелого течения заболевания и летальных исходов [6].

Представляем **клинический случай** успешного одновременного лечения COVID-19 и впервые выявленного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

Мужчина, 29 лет, считает себя больным с 15 сентября 2020 г., когда впервые во время командировки за пределы России стали беспокоить общая слабость и головокружение. 22.09.20 во время обследования у терапевта выявлены бластоз периферической крови (лейкоциты – 13 × 10^9/л, бласты – 79 %), анемия тяжелой степени (эритроциты – 0,71 × 10^{12}/л, гемоглобин – 26 г/л) и тромбоцитопения (тромбоциты – 42 × 10^9/л). Экстренно госпитализирован в терапевтическое отделение, где была проведена гемотрансфузион-

ная симптоматическая терапия. Далее пациент направлен на обследование и лечение по месту жительства.

На первичном приеме у гематолога по месту жительства (5.10.20) сохраняются жалобы на выраженную слабость, головокружение, появились одышка при малейшей физической нагрузке и снижение остроты зрения. В гемограмме выявлены лейкопения – 2,6 × 10^9/л (бласты – 43 %, палочкоядерные нейтрофилы – 3 %, сегментоядерные нейтрофилы – 5 %, лимфоциты – 48 %, моноциты – 1 %), анемия тяжелой степени (эритроциты – 1,01 × 10^{12}/л, гемоглобин – 25 г/л, гематокрит – 6,8 %), нарастание тромбоцитопении до 8 × 10^9/л. Пациент в экстренном порядке госпитализирован в обсервационное отделение, с предварительным забором мазков из рото- и носоглотки на исследование РНК SARS-CoV-2 методом обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). При поступлении состояние тяжелое (по шкале ECOG – 3), отмечались тяжелый анемический, геморрагический синдромы и лихорадка без видимых очагов инфекции. При осмотре: желтушность кожных покровов, петехиальные геморрагические высыпания на нижних конечностях, повышение температуры тела до 37,5 °С, тахипноэ до 22 в мин и тахикардия до 110 в мин. В первые сутки госпитализации на основании данных морфологического, иммунофенотипического анализов костного мозга верифицирован диагноз В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), ранний пре-В вариант с подчелюстной, подмышечной, паховой лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. По данным миелограммы на фоне гипоклеточного пунктата отмечается увеличение числа бластных клеток до 21,5 % с редукцией нормальных ростков кроветворения. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня ЛДГ до 776,8 Ед/л (норма – 0–250), ферритина до 542,87 мкг/л (норма – 20–250). Уровень С-реактивного белка (СРБ) в пределах референсных значений. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга выявило моносомию по хромосоме 8 и 20 в размере трех метафазных пластинок, а также моносомию по хромосомам Y, 7, 11, 16 в единичном варианте. Транслокация (9; 22) методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) не обнаружена. Цитоз в ликворе – 1 кл/мкл. При осмотре глазного дна выявлено преретинальное кровоизлияние слева. В тот же период получен положительный результат ПЦР на COVID-19 со значением порогового цикла (Ct) 20,81, свидетельствующим о высокой вирусной нагрузке. По данным КТ от 5.10.20 на момент госпитализации свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

С 07.10.20, согласно рекомендациям гематологии Минздрава России, больному начата предфаза по протоколу ОЛЛ-2009 с дексаметазоном в дозе 10 мг/$м^2$. При этом введение химиопрепаратов (даунорубицин, винкристин) рекомендовано начать с 15-го дня протокола. Одновременно, согласно актуальной версии временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 8.1 от 01.10.20), инициирована терапия COVID-19 препаратом фавипиравир, эмпирическая антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам) [7]. Проводились внутривенное введение иммуноглобулина, трансфузии компонентов крови и профилактика тромботических осложнений. На фоне проведенных мероприятий достигнута стойкая нормализация температуры тела.

На 5-й день предфазы наблюдалось развитие лейкопении до 0,9 × 10^9/л с абсолютным числом нейтрофилов 0,4 × 10^9/л (рис. 1). На 8-й день протокола по результатам контрольной миелограм-

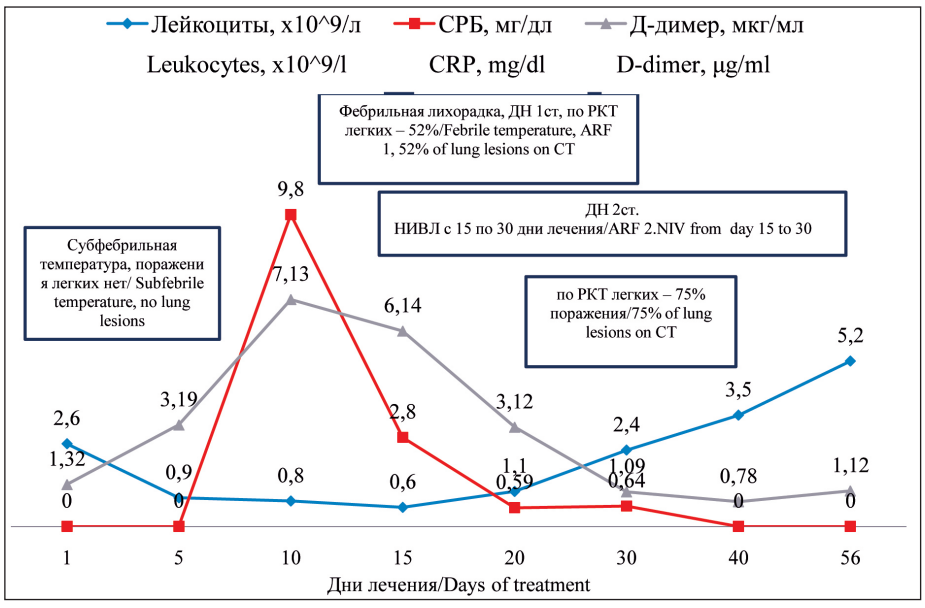


Рис. 1. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения. Примечания: СРБ – С-реактивный белок; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; ДН – дыхательная недостаточность; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

Pic. 1. Dynamic changes of clinical and laboratory findings during treatment. Notes: CRP – C-reactive protein; CT – computed tomography; ARF – acute respiratory failure; NIV – non-invasive ventilation



Рис. 2. РКТ легких от 17.10.20
Pic. 2. CT of the chest performed 17.10.20

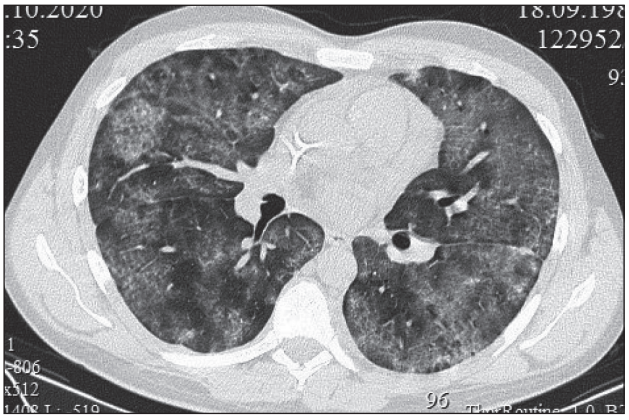


Рис. 3. РКТ легких от 27.10.20
Pic. 3. CT of the chest performed 27.10.20

мы сохраняется бластная инфильтрация костного мозга до 48 %. В дальнейшем на фоне развившейся нейтропении отмечается ухудшение состояния – появление фебрильной лихорадки, сухого кашля и признаков дыхательной недостаточности (ДН) (тахипноэ до 24 в мин, снижение сатурации кислорода (SpO2) до 93–95 %). ПЦР на SARS-CoV-2 от 16.10.20 – положительный. На 13-й день (18.10.20) от инициального положительного теста по данным КТ легких выявлены обширные сливные зоны уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с признаками утолщения внутридолькового интерстиция с объемом поражения – 52 % (рис. 2). В общем анализе крови – трехростковая цитопения (лейкоциты – 0,8 × 10^9/л, гемоглобин – 74 г/л, тромбоциты – 37 × 10^9/л). Наблюдается повышение уровней маркеров воспаления: ферритин – 697,44 мкг/л, СРБ – 9,80 мг/дл (норма – 0–0,5). Коагулограмма: протромбиновый индекс – 78,87 %, фибриноген 18,05, МНО 1,20, протромбиновое время – 13,40, АЧТВ – 27,20 сек, Д-димер – 7,48 мкг/мл, антитромбин-III – 108 %. Уровень ЛДГ – 582,90 Ед/л. Микробиологические исследования из различных локусов не выявили роста патологической флоры. Учитывая отрицательную динамику, введение химиопрепаратов (даунорубицин, винкристин) на 15-й день отменено, продолжена терапия дексаметазоном и профилактика нейролейкоза. Кроме того, в связи с высокой вероятностью присоединения бактериальной и грибковой инфекции эскалирована противомикробная терапия – меропенем в комбинации с микафунгином. Дополнительно проведена трансфузия 1 дозы антиковидной плазмы и начата кислородная поддержка увлажненным кислородом через биназальные канюли. Несмотря на проведенные мероприятия, отмечалось прогрессирование ДН, обусловленное острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Появилась одышка в покое с частотой дыхательных движений (ЧДД) до 30 в мин, рвота съеденной пищей, носовое кровотечение. Зафиксированы снижение SpO2 до 80 % на фоне инсуффляции увлажненного кислорода, тахикардия до 124 в мин и повышение АД до 150/88 мм рт. ст. В связи с прогрессирующей ДН 20.10.20. пациент переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, где начата неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ).

На фоне проведенных мероприятий отмечается нормализация температуры тела и уровня СРБ, однако сохраняется ДН, требующая проведения НИВЛ. По данным РКТ легких от 27.10.20 отмечено прогрессирование поражения легких до 75 %, появление двустороннего плеврального выпота и выпота в полости перикарда (рис. 3). ПЦР на SARS-CoV-2 от 27.10.20 – положительный. В связи с выявленной отрицательной динамикой к лечению эмпирически добавлен ванкомицин.

С 03.11.20 отмечается постепенное восстановление показателей периферической крови с регрессом ДН и отменой НИВЛ. По результатам контрольной миелограммы (11.11.20) констатировано достижение клинико-гематологической ремиссии (бластные клетки – 1,25 %). 15.11.20 в связи с клиническим улучшением завершен курс антибактериальной, противогрибковой терапии, однако наблюдалась длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 в пробах из рото- и носоглотки. В качестве возможной терапевтической тактики обсуждался вопрос повторной трансфузии антиковидной плазмы, однако 25.11.20 у пациента выявлена выработка антител к SARS-CoV2 (IgM – 15,07, IgG – 16,83), в связи с чем принято решение продолжить программную терапию ОЛЛ.

Больной повторно консультирован в НМИЦ гематологии Минздрава России, рекомендовано начало поддерживающей терапии меркаптопурином в дозе 25 мг/м^2/день внутрь ежедневно, метотрексат – 30 мг/м^2 внутривенно 1 раз в нед. Поддерживающая терапия начата 17.11.20, 30.11.20 впервые получен отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2. На контрольной КТ легких (11.12.20) отмечено уменьшение ранее

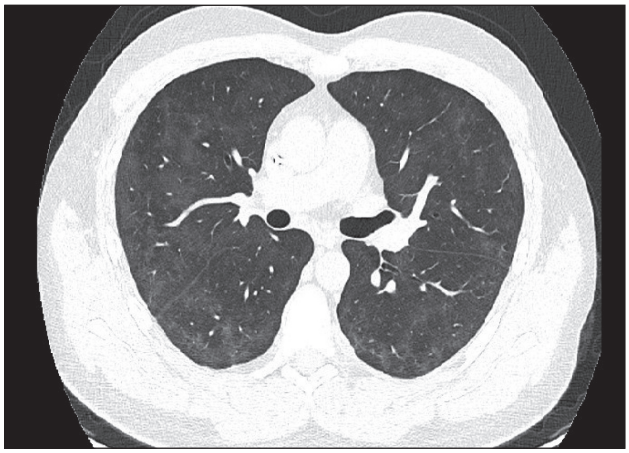


Рис. 4. РКТ легких от 11.12.20
Pic. 4. CT of the chest performed 11.12.20

выявляемых воспалительных изменений (рис. 4), с 16.12.20 пациенту продолжена терапия в соответствии с протоколом ОЛЛ-2009 с I фазы индукции ремиссии.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение описывает случай длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 у больного В-клеточным ОЛЛ в течение 56 дней с момента инициального положительного теста. Клинические симптомы, наблюдавшиеся в дебюте (повышение температуры тела, слабость, одышка), были неспецифическими, характерными как для COVID-19, так и для острого лейкоза.

Тактика индукционной терапии ОЛЛ на фоне активной COVID-19 инфекции должна определяться индивидуально. К сожалению, на сегодняшний день единых рекомендаций по выбору режима химиотерапии не существует. В описанном клиническом случае на момент диагностики двух конкурирующих заболеваний инфекция COVID-19 протекала без поражения легких, поэтому принято решение инициировать программную терапию по протоколу ОЛЛ-2009. Однако в дальнейшем наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии и ОРДС, что потребовало отмены программной химиотерапии.

Согласно литературным данным, среднее время вирусовыделения в общей популяции составляет 18,4 дня [8], однако случаи отсроченной элиминации вируса не являются редкими [9–11]. Больные онкологическими заболеваниями, в том числе гемобластозами, представляют группу риска тяжелого течения COVID-19. Установлено, что показатели смертности онкогематологических больных превышают аналогичные показатели в общей популяции почти в 4 раза. По результатам многоцентрового ретроспективного когортного исследования (n=536) продемонстрировано, что у онкогематологических больных в 50 % случаев наблюдалось средне тяжелое течение COVID-19, в 36 % – тяжелое и в 14 % – крайне тяжелое [12]. Кроме того, дисфункция иммунной системы у этой группы больных создает условия для длительной репликации вируса [11]. В крупномасштабном итальянском исследовании продемонстрировано, что длительность выделения вируса прямо коррелирует с уровнем вирусной нагрузки на момент первичного тестирования [13]. К другим факторам, ассоциированным с длительным вирусовыделением, относят тяжелое течение заболевания [8], высокую лихорадку и лечение глюкокортикостероидами [14].

Дексаметазон является важным компонентом лечения ОЛЛ. Европейское общество по трансплантации костного мозга при лечении больных ОЛЛ с конкурирующей COVID-19 инфекцией рекомендует назначение адекватных доз ГКС, особенно на этапах предфазы, индукции и консолидации ремиссии [15]. С одной стороны, применение дексаметазона у данного больного в краткие сроки позволило стабилизировать показатели периферической крови, уменьшить объем трансфузионной поддержки, а в дальнейшем было констатировано становление клинико-гематологической ремиссии. С другой – длительное применение ГКС, вероятно, является одним из факторов риска длительной персистенции вируса [16] и присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции. Тем не менее с восстановлением уровня лейкоцитов отмечены четкая тенденция к клиническому улучшению и снижение уровня острофазовых маркеров воспаления.

Заключение

Применение адекватных доз дексаметазона у больных с впервые выявленным ОЛЛ и активной инфекцией COVID-19 тяжелого течения может являться основой для дальнейшей системной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T.T.Y., Wu J.T., Gao G.F., Cowling B.J., Yang B., Leung G.M., Feng Z.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Mar 26; 382(13): 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

2. *Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P, Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team*. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20; 382(8): 727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

3. *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Apr; 5(4): 536–44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.

4. *Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниецкая А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А.* Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;

19(3): 5–22. [*Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A., Kornietskaya A.L., Rubtsova N.A., Feden-ko A.A.* Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 5–22. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22.

5. *Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar; 21(3): 335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

6. *Shimozaki K., Nakayama I., Takahari D.* A Practical Approach to the Management of Patients with Gastrointestinal Cancer during the Novel Coronavirus Disease 2019(COVID-19)Pandemic-What Can Medical Oncologists Do? Gan To Kagaku Ryoho. 2021 Aug; 48(8): 1000–6.

7. *Временные* методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 8.1 (дата обращения: 01.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_ %28v.8.1 %29.pdf?1601561462. [*Temporary* guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 8.1 URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_ %28v.8.1 %29.pdf?1601561462. (cited 01.10.2020). (in Russian)].

8. *Fontana L.M., Villamagna A.H., Sikka M.K., McGregor J.C.* Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 Jun; 42(6): 659–68. doi: 10.1017/ice.2020.1273.

9. *Wang J., Hang X., Wei B., Li D., Chen F., Liu W., Yang C., Miao X., Han L.* Persistent SARS-COV-2 RNA positivity in a patient for 92 days after disease onset: A case report. Medicine (Baltimore). 2020 Aug 21; 99(34): e21865. doi: 10.1097/MD.0000000000021865.

10. *Li N., Wang X., Lv T.* Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: not a rare phenomenon. J Med Virol. 2020 Nov; 92: 2286–7. DOI:10.1002/jmv.25952.

11. *Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L., Barbian K., Judson S.D., Fischer E.R., Martens C., Bowden T.A., de Wit E., Riedo F.X., Munster V.J.* Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell. 2020 Dec 23; 183(7): 1901–12.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.

12. *Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., Bruna R., Cavo M., Merli F., Angelucci E., Krampera M., Cairoli R., Della Porta M.G., Fracchiolla N., Ladetto M., Gambacorti Passerini C., Salvini M., Marchetti M., Lemoli R., Molteni A., Busca A., Cuneo A., Romano A., Giuliani N., Galimberti S., Corso A., Morotti A., Falini B., Billio A., Gherlinzoni F., Visani G., Tisi M.C., Tafuri A., Tosi P., Lanza F., Massaia M., Turrini M., Ferrara F., Gurrieri C., Vallisa D., Martelli M., Derenzini E., Guarini A., Conconi A., Cuccaro A., Cudillo L., Russo D., Ciambelli F., Scattolin A.M., Luppi M., Selleri C., Ortu La Barbera E., Ferrandina C., Di Renzo N., Olivieri A., Bocchia M., Gentile M., Marchesi F., Musto P., Federici A.B., Candoni A., Venditti A., Fava C., Pinto A., Galieni P., Rigacci L., Armiento D., Pane F., Oberti M., Zappasodi P., Visco C., Franchi M., Grossi P.A., Bertù L., Corrao G., Pagano L., Corradini P.; ITA-HEMA-COV Investigators*. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 2020 Oct; 7(10): e737–e745. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.

13. *Danzetta M.L., Amato L., Cito F., Di Giuseppe A., Morelli D., Savini G., Mercante M.T., Lorusso A., Portanti O., Puglia I., Monaco F., Casaccia C., Di Gennaro A., Testa L., Migliorati G., D'Alterio N., Calistri P.* SARS-CoV-2 RNA Persistence in Naso-Pharyngeal Swabs. Microorganisms. 2020 Jul 26; 8(8): 1124. doi: 10.3390/microorganisms8081124.

14. *Li T.Z., Cao Z.H., Chen Y., Cai M.T., Zhang L.Y., Xu H., Zhang J.Y., Ma C.H., Liu Y., Gao L.J., Duan Z.H., Mou D.L., Liang L.C.* Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. J Med Virol. 2021 Jan; 93(1): 506–12. doi: 10.1002/jmv.26280.

15. *Brissot E., Labopin M., Baron F., Bazarbachi A., Bug G., Ciceri F., Esteve J., Giebel S., Gilleece M.H., Gorin N.C., Lanza F., Peric Z., Ruggeri A., Sanz J., Savani B.N., Schmid C., Shouval R., Spyridonidis A., Versluis J., Nagler A., Mohty M.* Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021 Mar; 56(3): 532–5. doi: 10.1038/s41409-020-0970-x.

16. *Phillips L., Pavisic J., Kaur D., Dorrello N.V., Broglie L., Hijiya N.* Successful management of SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome and newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2020 Sep 22; 4(18): 4358–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002745.

Поступила/Received 16.03.2021
Принята в печать/Accepted 16.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александрова Туйара Никоновна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия). E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru. SPIN-код: 6224-8800. Researcher ID: R-1072-2018. Author ID (РИНЦ): 933523. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Мулина Инна Ивановна, заведующая отделением гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Ядрихинская Вера Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5257-7199.

Прядезникова Алина Михайловна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Санникова Анна Николаевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Парфенова Светлана Николаевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Соловьева Ирина Еремеевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Терехова Лена Дмитриевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Григорьев Геннадий Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Александрова Туйара Никоновна: обзор публикаций по теме статьи, анализ клинического случая, написание текста рукописи.
Мулина Инна Ивановна: разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.
Ядрихинская Вера Николаевна: критический пересмотр и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.
Прядезникова Алина Михайловна: обзор публикаций по теме статьи.
Санникова Анна Николаевна: обзор публикаций по теме статьи.
Парфенова Светлана Николаевна: анализ клинического случая.
Соловьева Ирина Еремеевна: анализ клинического случая.
Терехова Лена Дмитриевна: анализ клинического случая.
Григорьев Геннадий Иванович: анализ клинического случая.

ABOUT THE AUTHORS

Tuiara N. Aleksandrova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia). E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru. SPIN-код: 6224-8800. Researcher ID: R-1072-2018. Author ID (РИНЦ): 933523. ORCID: 0000-0002-9940-961X.
Inna I. Mulina, MD, Head of Hematology Department, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).
Vera N. Yadrikhinskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). SPIN-код: 5257-7199. Author ID: 641483.
Alina M. Pryadeznikova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).
Anna N. Sannikova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).
Svetlana N. Parfenova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).
Irina E. Solovieva, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).
Lena D. Terekhova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).
Gennady I. Grigoriev, MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care, Clinical Center, Republic Hospital №1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Tuiara N. Aleksandrova: review of literature, data analysis, drafting of the manuscript.
Inna I. Mulina: study conception and design, approval of final version of manuscript for publication.
Vera N. Yadrikhinskaya: critical review, approval of final version of manuscript for publication.
Alina M. Pryadeznikova: review of literature.
Anna N. Sannikova: review of literature.
Svetlana N. Parfenova: data analysis.
Irina E. Solovieva: data analysis.
Lena D. Terekhova: data analysis.
Gennady I. Grigoriev: data analysis.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-158-163
УДК: 616.833-006.03

Для цитирования: *Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Низолин Д.В., Митрофанова Л.Б., Примак Н.А., Годанюк Д.С., Курносов И.А.* Сегментарный нейрофиброматоз с компрессией спинного мозга на шейном уровне. Обзор литературы и случай из практики. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 158–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-158-163
For citation: *Gulyaev D.A., Belov I.Yu., Nizolin D.V., Mitrofanova L.B., Primak N.A., Godanyuk D.S., Kurnosov I.A.* Segmental neurofibromatosis with compression of the spinal cord at the cervical level. Literature review and case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 158–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-158-163

СЕГМЕНТАРНЫЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗ С КОМПРЕССИЕЙ СПИННОГО МОЗГА НА ШЕЙНОМ УРОВНЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Низолин Д.В., Митрофанова Л.Б., Примак Н.А., Годанюк Д.С., Курносов И.А.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: spb.gda@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Нейрофиброматоз относится к достаточно редким заболеваниям (1/3000) и представлен несколькими клиническими вариантами. В 1992 г. V. Riccardi описал семь типов нейрофиброматоза. Сегментарный нейрофиброматоз (СН), также известный как V тип нейрофиброматоза, является крайне редким вариантом, для которого характерно развитие типичных кожных проявлений или нейрофибром, ограниченных одним сегментом тела. **Описание клинического случая.** В литературе описано около 100 наблюдений СН, из которых всего один – с компрессией спинного мозга. Нами представлен первый случай такой нозологической формы с компрессией спинного мозга у российского пациента. Больной, 70 лет, в связи с нарастанием пареза в левых конечностях по рекомендации невролога выполнил МРТ шейного отдела позвоночника, на которой были выявлены опухоли солидного типа, расположенные экстрамедуллярно интра-экстрадурально на уровне CII–III с выраженной компрессией спинного мозга. На момент госпитализации неврологическая картина заболевания представлена глубоким спастическим тетрапарезом (1–2 балла), нарушением всех видов чувствительности с уровня CIV по проводниковому типу, нарушением функции тазовых органов по типу задержки. Индекс Карновского 50 %, 2 балла по шкале FIM. В качестве доступа к патологическому образованию выполнена стандартная ламинэктомия на уровне CII–III. Первым этапом устранена компрессия спинного мозга за счет удаления интрадурально расположенных опухолей. В последующем поэтапно удалены экстрадуральные части новообразований. При гистологическом исследовании опухоли были представлены переплетающимися пучками вытянутых шванновских клеток с волнистыми ядрами, имеющими заостренные концы, и коллагеновыми волокнами. Присутствующий в строме муцин разделял клетки и волокна. **Заключение.** СН относится к редкому типу нейрофиброматоза. Однако с точки зрения генетики относить его к отдельному типу нейрофиброматоза, по всей видимости, неправильно, поскольку причина развития – мозаицизм соматических клеток вследствие мутации гена NF 1. СН достаточно редко проявляется развитием множественных нейрофибром спинномозговых нервов, однако при развитии таковых может сопровождаться грубым неврологическим дефицитом, вызванным компрессией спинного мозга. Хирургическое лечение основано на базовых общих и специальных хирургических принципах, которые определяются анатомо-морфологическими характеристиками области вмешательства, соблюдение которых позволяет добиться хороших результатов лечения.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, сегментарный нейрофиброматоз.

Белов Игорь Юрьевич, spb.gda@yandex.ru

SEGMENTAL NEUROFIBROMATOSIS WITH COMPRESSION OF THE SPINAL CORD AT THE CERVICAL LEVEL. LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Gulyaev D.A., Belov I.Yu., Nizolin D.V., Mitrofanova L.B., Primak N.A., Godanyuk D.S., Kurnosov I.A.

V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia
2, Akkuratova, 197341, St. Petersburg, Russia. E-mail: spb.gda@yandex.ru

Abstract

Background. Neurofibromatosis is a fairly rare disease (1/3000). In 1992, V. Riccardi described seven types of neurofibromatosis. Segmental neurofibromatosis (SH), also known as type V neurofibromatosis, is an extremely rare variant characterized by the development of typical cutaneous manifestations or one body segment neurofibromas. **Clinical case.** Currently, the literature describes about 100 cases of SH and only one of them with compression of the spinal cord. We present our first case of this nosological form with spinal cord compression in a Russian patient. A 70-year-old patient, due to an increasing paresis in the left extremities, underwent MRI of the cervical spine, which revealed solid tumors located extramedullary intra-extradurally at the level of C2-C3 vertebrae with pronounced compression of the spinal cord. At the time of hospitalization, clinical presentation was characterized by deep spastic tetraparesis (1–2 points), impairment of all types of sensitivity from the C4 level by the conductive type, and dysfunction of the pelvic organs by the type of delay. Karnofsky index was 50 %, 2 points on the FIM scale. Standard C2-C3 vertebrae laminectomy was performed. Spinal cord compression was eliminated due to the removal of intradural tumors. Subsequently, extradural tumors were removed step by step. On histological examination, tumors were represented by intertwining bundles of elongated Schwann cells with wavy nuclei with pointed ends and ileogenic fibers. Mucin present in the stroma separated cells and fibers. **Conclusion.** SN is a rare type of neurofibromatosis. However, from the point of view of genetics, it is most likely incorrect to attribute it to a separate type of neurofibromatosis, since the cause of its development is mosaicism of somatic cells due to mutation of the NF 1 gene. SN is rarely manifested by the development of spinal nerves multiple neurofibromas, however, it can be accompanied by a gross neurological deficit caused by compression of the spinal cord such neurofibromas. Surgical treatment is based on basic and special surgical principles that determine the anatomical and morphological characteristics of the area of intervention, the compliance of which allows for good treatment results.

Key words: neurofibromatosis, segmental neurofibromatosis

Введение. Нейрофиброматоз относится к достаточно редким заболеваниям (1/3000) с несколькими клиническими вариантами. Для нейрофиброматоза I типа, или болезни фон Реклингхаузена, сформированы четкие диагностические критерии: пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», подкожные нейрофибромы, узелки Лиша – гамартомы радужной оболочки глаза. В структуре заболевания также встречаются дисплазия или истощение компактного вещества длинных трубчатых и основной костей, сколиотическая деформация позвоночника, эпилепсия. Данный тип нейрофиброматоза вызывается мутацией в 17q11.2 хромосоме, в гене, кодирующем синтез белка нейрофибромина [1–3].

Нейрофиброматоз II типа характеризуется развитием двусторонней вестибулярной шванномы, что является абсолютным клиническим признаком данного заболевания. Относительные критерии диагностики включают наличие односторонней вестибулярной шванномы в сочетании с наследственным анамнезом или сочетание следующих признаков: нейрофибромы, менингиомы, глиомы, ювенильной задней субкапсулярной лентикулярной катаракты. Пятна цвета «кофе с молоком» наблюдаются примерно у 80 % больных, но диагностического значения не имеют. Частота встречаемости данного типа нейрофиброматоза 1/33000. Нейрофиброматоз II типа развивается вследствие мутации гена, кодирующего синтез мембранного белка мерлина, и расположен в 22q12 хромосоме [2, 4].

Нейрофиброматоз III типа, по сути, является смешанной формой I и II типов. Для IV типа характерно сочетание нейрофибром и кожных проявлений в виде пятен «кофе с молоком». Для нейрофиброматоза VI типа характерно наличие пятен «кофе с молоко» в сочетании с когнитивными нарушениями. VII тип, или «нейрофиброматоз с поздним началом», V. Riccardi описывает как развитие какой-либо формы нейрофиброматоза в третьем десятилетии или позже у больных без семейного анамнеза [2].

Сегментарный нейрофиброматоз (СН), также известный как V тип данного заболевания, представляет крайне редкий его вариант, для которого

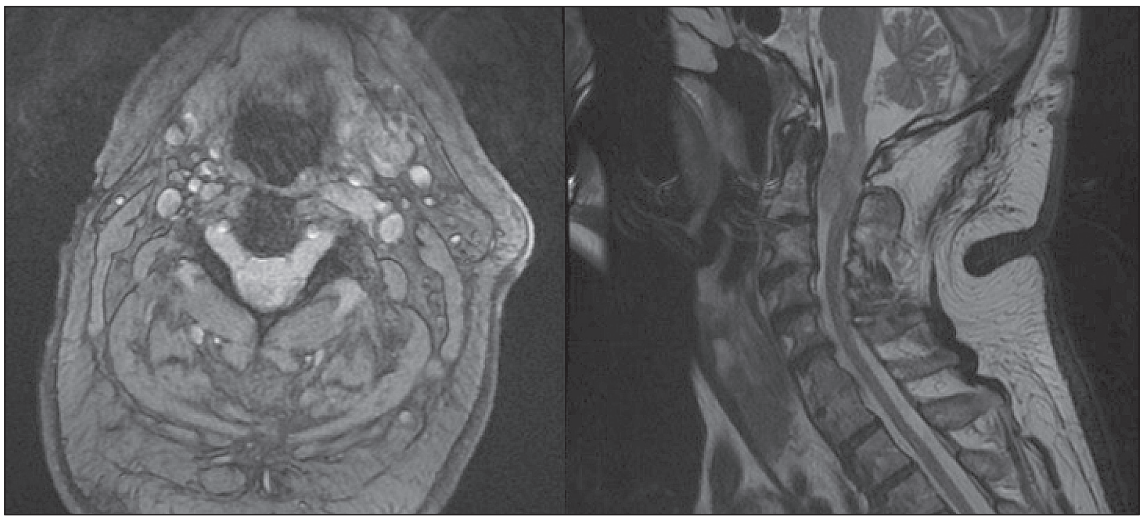


Рис. 1. МРТ, на дооперационных снимках на уровне CII–III определяются опухоли солидного типа, расположенные экстрамедуллярно экстра-интрадурально с компримированием спинного мозга, распространяющиеся через расширенные межпозвонковые отверстия CI–CII и CII–CIII с обеих сторон за пределы костного канала по типу песочных часов
Fig. 1. On preoperative images at the level of C2-C3 vertebrae, a solid-type tumor, located extramedullary extra-intradurally with compression of the spinal cord, spreading through the intervertebral foramen C1-C2 and C2-C3 on both sides outside the bone canal hourglass-like

характерно развитие типичных кожных проявлений или нейрофибром, ограниченных одним сегментом тела [1, 2, 5]. В настоящее время известно около 100 наблюдений СН, из которых всего один случай сопровождался компрессией спинного мозга.

Клиническое наблюдение

Больной, 70 лет, повышенного питания, нормостенического телосложения, без семейного анамнеза нейрофиброматоза, около 3 лет назад впервые стал обращать внимание на слабость в дистальных отделах левой ноги, умеренную боль в шее (6 баллов по VAS). Позже присоединилась слабость в проксимальных отделах левой руки, снижение глубокой и болевой чувствительности в левых конечностях. Неоднократно обращался к неврологам, диагностировано «дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника», получал консервативное лечение без положительного эффекта. В связи с клиническим ухудшением проведена МРТ шейного отдела позвоночника, на которой выявлены опухоли солидного типа, расположенные экстрамедуллярно и интра-экстрадурально в проекции CII–III спинномозговых нервов с выраженной компрессией спинного мозга на этом уровне (рис. 1). На момент госпитализации неврологическая картина представлена глубоким спастическим тетрапарезом (1–2 балла), нарушением всех видов чувствительности с уровня CIV по проводниковому типу, нарушением функции тазовых органов по типу задержки. Индекс Карновского 50 %, 2 балла по шкале FIM.

Принимая во внимание прогредиентное течение заболевания с развитием грубого неврологического дефицита, обусловленного новообразованием, подтвержденным данными нейровизуализации, с целью предотвращения дальнейших проявлений заболевания, гистологической верификации, циторедукции и определения дальнейшей тактики лечения больному по жизненным показаниям в плановом порядке проведено хирургическое вмешательство. В качестве доступа к патологическому образованию выбрана стандартная ламинэктомия на уровне CII–III. На этапе подхода выявлено обширное экстрадуральное распространение опухоли через корешковые отверстия CII–2–C3, C3–C4. После рассечения твердой мозговой оболочки (ТМО) оказалось, что патологическая ткань представлена множественными отдельными плотными образованиями, выходящими в соответствующие дуральные воронки корешковых отверстий. Отмечалось выраженное циркулярное сдавление спинного мозга. Первым этапом устранена компрессия спинного мозга путем удаления интрадурально расположенных опухолей. В последующем поэтапно удалены экстрадуральные части новообразований. При ушивании ТМО выполнена дополнительная герметизация с внутренней и наружной стороны областей выхода корешков.

При гистологическом исследовании фрагменты удаленной опухоли представлены переплетающимися пучками вытянутых шванновских клеток с волнистыми ядрами, имеющими заостренные концы, и коллагеновыми волокнами (рис. 2а). Присутствующий в строме муцин разделял клетки и волокна (рис. 2б).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечалась положительная динамика неврологического статуса в виде уменьшения глубины пареза до 3 баллов, снижения уровня чувствительных нарушений до уровня CVII. Восстановилось самостоятельное мочеи-

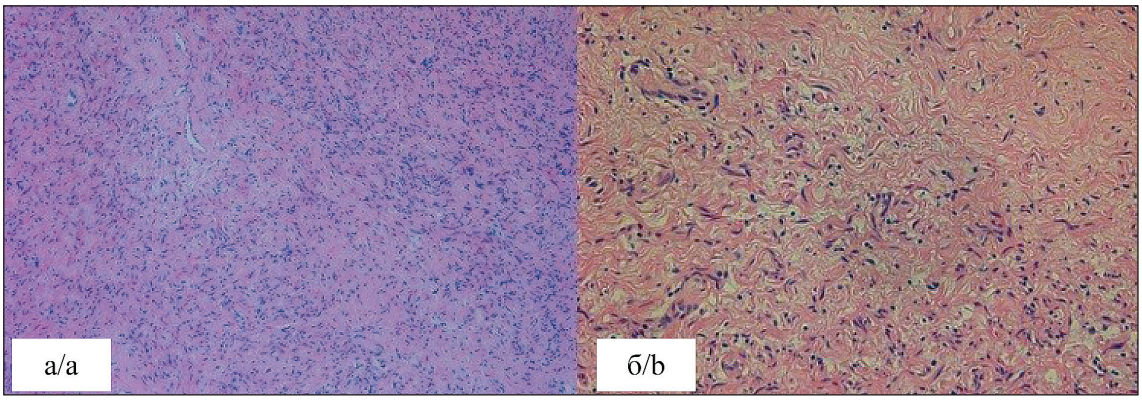


Рис. 2. Микрофото: а) нейрофиброма представлена пересекающимися пучками шванновских клеток с тонкими, вытянутыми ядрами и коллагеновыми волокнами. Окраска гематоксилином и эозином, ×100;
б) нейрофиброма представлена шванновскими клетками с вытянутыми ядрами с заостренными концами и коллагеновыми волокнами. Клетки разделены муцином. Окраска гематоксилином и эозином, ×200
Fig. 2. Microphoto: a) neurofibroma is presented by intersecting bundles of Schwann cells with thin, elongated nuclei and collagen fibers. Hematoxylin and eosin, ×100; b) neurofibroma is represented by Schwann cells with elongated nuclei with pointed ends and collagen fibers. The cells are separated by mucin. Hematoxylin and eosin, ×200

спускание. После снятия швов больной выписан в удовлетворительном состоянии для прохождения дальнейшей реабилитации (рис. 3).

Обсуждение

Локализованные, или «секторальные», формы нейрофиброматоза впервые описаны F. Crowe et al. Исследователи предположили, что такая форма заболевания обусловлена соматической мутацией и, как правило, не наследуется [1]. V. Riccardi предложил делить нейрофиброматоз на восемь подтипов (от NF-I до NF-VIII). Один из этих типов (NF-V) – сегментарный нейрофиброматоз. Данный подтип характеризуется наличием характерных пятен и нейрофибром в определенной области тела. Считается, что в основе данного подтипа лежит постзиготная соматическая мутация в примитивных клетках нервного гребня [2].

Ранее считалось, что пациенты с данной формой нейрофиброматоза не имеют семейного анамнеза. Однако в последующем было описано наблюдение ребенка с нейрофиброматозом I типа, отец которого имел кожные признаки СН [6]. Позже C. Moss, S. Green сообщили о двух детях с нейрофиброматозом I типа, имеющих семейный анамнез СН. Генетическая характеристика сегментарного нейрофиброматоза в настоящее время достаточно хорошо изучена. S. Tinschert et al., используя флуоресцентную гибридизацию *in situ*, установили наличие микроделеции гена NF1 у пациента с СН [7].

На основании клинических проявлений СН подразделили на следующие виды: истинный сегментарный нейрофиброматоз, локальные формы с системным поражением, локализованные формы с наследованием и двусторонний сегментарный

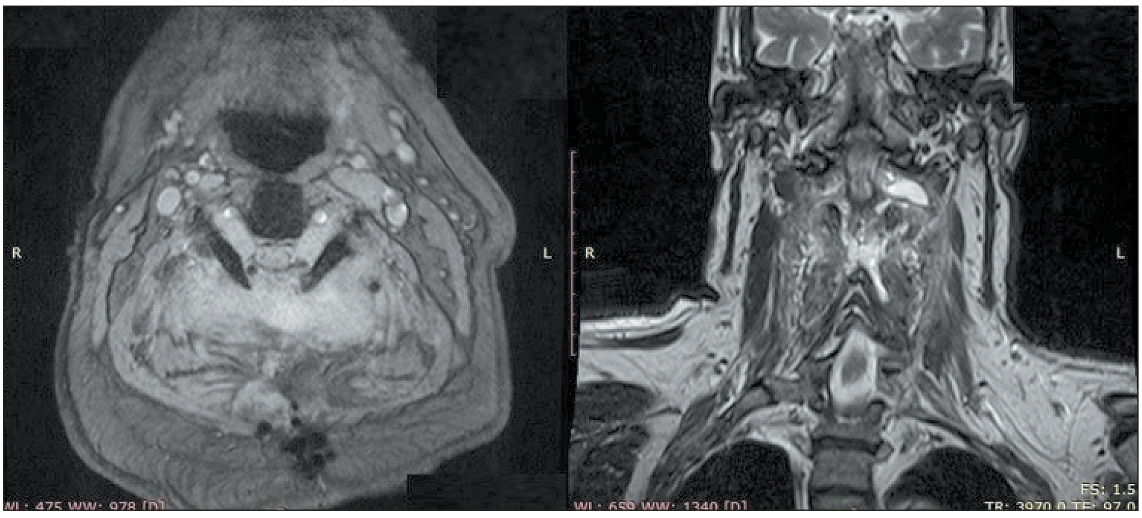


Рис. 3. МРТ, на послеоперационных T2 axial, frontal отмечается резекция дуг и остистых отростков CI–III; в паравертебральных мягких тканях на этом уровне участки отека, интрадуральные и экстрадуральные части опухоли полностью удалены
Fig. 3. On postoperative T2-images axial, frontal, resection of arches and spinous processes of C1-C3 vertebrae is noted; in the paravertebral soft tissues at this level, areas of edema, intradural and extradural parts of the tumor are completely removed

нейрофиброматоз [5]. Большая часть случаев СН связана с поражением определенного участка кожи и протекает бессимптомно, поражение нервов относится к редким единичным наблюдениям и обычно сопровождается болевым синдромом или неврологическим дефицитом [8–12]. Нейрофибромы чаще всего унилатеральные и расположены в шейном или грудном отделах позвоночного столба [2, 13, 14]. Отдельно стоит выделить поражение спинномозговых нервов и спинного мозга при СН. N. Muthukumar описал развитие параплегии на фоне сдавления спинного мозга нейрофибромой на уровне ThIX при отсутствии у пациентки семейного анамнеза нейрофиброматоза [8]. В целом, понимание клинической картины поддается топическим неврологическим принципам и не должно вызывать значительных трудностей.

Выбор методики хирургического лечения при СН зависит от топографо-анатомических соотношений конкретной области и распространенности патологического процесса. В нашем случае была проведена широкая двухуровневая ламинэктомия, которая обеспечила широкий подход ко всем частям опухоли. В отношении непосредственного удаления новообразований критическая циркулярная компрессия спинного мозга оказала решающее влияние на этапность их резекции, несмотря на, казалось бы, менее проблематичную и логичную диссекцию экстрадуральных узлов. Первым этапом пофрагментно удалены интрадуральные опухоли, в результате достигнута релаксация мозга, позволившая безопасно с точки зрения повреждения критических невральных структур резецировать фрагменты новообразований из мягких тканей шеи.

Заключение

Сегментарный нейрофиброматоз относится к редкому типу данного заболевания. Однако, по всей видимости, с точки зрения генетики неправильно относить его к отдельному типу нейрофиброматоза, поскольку причина его развития – мозаицизм соматических клеток вследствие мутации гена NF1. СН достаточно редко проявляется множественными нейрофибромами спинномозговых нервов, однако при их развитии может сопровождаться грубым неврологическим дефицитом за счет компрессии спинного мозга. Оперативное лечение основано на соблюдение общих и специальных хирургических принципов, которые определяются анатомо-морфологическими особенностями зоны вмешательства, что позволяет получить хорошие функциональные и онкологические результаты.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Wagner G., Meyer V., Sachse M.M.* Segmental neurofibromatosis. Hautarzt. 2018 Jun; 69(6): 487–490. doi: 10.1007/s00105-017-4078-1.
2. *Galhotra V., Sheikh S., Jindal S., Singla A.* Segmental neurofibromatosis. Indian J Dent. 2014 Jul; 5(3): 166–9. doi: 10.4103/0975-962X.140847.
3. *Boyd K.P., Korf B.R., Theos A.* Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2009 Jul; 61(1): 1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
4. *Kresak J.L., Walsh M.* Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet. 2016; 5(2): 98–104. doi: 10.1055/s-0036-1579766.
5. *Gabhane S.K., Kotwal M.N., Bobhate S.K.* Segmental neurofibromatosis: a report of 3 cases. Indian J Dermatol. 2010; 55(1): 105–8. doi: 10.4103/0019-5154.60366.
6. *Moss C., Green S.H.* What is segmental neurofibromatosis? Br J Dermatol. 1994 Jan; 130(1): 106–10. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb06893.x.
7. *Tinschert S., Naumann I., Stegmann E., Buske A., Kaufmann D., Thiel G., Jenne D.E.* Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. Eur J Hum Genet. 2000 Jun; 8(6): 455–9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200493.
8. *Muthukumar N.* Segmental neurofibromatosis-induced spinal cord compression. Case report. J Neurosurg. 2001 Oct; 95(2 Suppl): 236–8. doi: 10.3171/spi.2001.95.2.0236.
9. *Ruggieri M., Huson S.M.* The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology. 2001 Jun 12; 56(11): 1433–43. doi: 10.1212/wnl.56.11.1433.
10. *Alexander T., Tran B.A.P., Chen W., Maiberger M.* Segmental Neurofibromatosis. J Dermatol Nurs Assoc. 2017; 9(2): 85–87. doi:10.1097/jdn.0000000000000290.
11. *Friedman D.P.* Segmental neurofibromatosis (NF-5): a rare form of neurofibromatosis. Am J Neuroradiol. 1991 Sep-Oct; 12(5): 971–2.
12. *El Anzi Ouiam M., Safae S., Asmae M., Mariam Badredine H.* Segmental Neurofibromatosis: Two Moroccan Cases. Surgery. 2018; 1(4). doi: 10.32474/SCSOAJ.2018.01.000119
13. *Cecchi R., Giomi A., Tuci F., Brunetti L., Seghieri G.* Bilateral segmental neurofibromatosis. Dermatology. 1992; 185(1): 59–61. doi: 10.1159/000247405.
14. *Takiguchi P.S., Ratz J.L.* Bilateral dermatomal neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol. 1984 Mar; 10(3): 451–3. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80092-4.

Поступила/Received 16.03.2021
Принята в печать/Accepted 10.05.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуляев Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии института последипломного образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; главный научный сотрудник НИЛ интегративных нейрохирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1612-8261. Author ID (Scopus): 57189367050. ORCID: 0000-0002-5509-5612.

Белов Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: spb.gda@yandex.ru. SPIN-код: 1024-1402. ORCID: 0000-0003-2473-2671.

Низолин Дмитрий Владимирович, клинический ординатор, нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9141-7638. ORCID: 0000-0001-8719-0342.

Митрофанова Любовь Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИЛ патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9552-8248. Author ID (Scopus): 638012. ORCID: 0000-0003-0735-7822.

Примак Никита Александрович, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2922-1168. Author ID (Scopus): 1014991. ORCID: 0000-0002-2446-4155.

Годанюк Денис Сергеевич, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург,

Россия). SPIN-код: 7449-1824. ORCID: 0000-0003-2154-2493.
Курносов Иван Александрович, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9131-7381. ORCID: 0000-0003-2857-8368.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гуляев Дмитрий Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Белов Игорь Юрьевич: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.
Низолин Дмитрий Владимирович: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.
Митрофанова Любовь Борисовна: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.
Примак Никита Александрович: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.
Годанюк Денис Сергеевич: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.
Курносов Иван Александрович: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Gulyaev, MD, DSc, Professor, Department of Neurosurgery, Head of the Department of Integrative Neurosurgical Technology, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 1612-8261. Author ID (Scopus): 57189367050. ORCID: 0000-0002-5509-5612.
Igor Yu. Belov, MD, PhD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: spb.gda@yandex.ru. SPIN-code: 1024-1402. ORCID: 0000-0003-2473-2671.
Dmitry V. Nizolin, Resident Neurosurgery, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 9141-7638. ORCID: 0000-0001-8719-0342.
Lyubov' B. Mitrofanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathomorphology, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 9552-8248. Author ID (Scopus): 638012. ORCID: 0000-0003-0735-7822.
Nikita A. Primak, MD, PhD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code 2922-1168. Author ID (Scopus): 1014991. ORCID: 0000-0002-2446-4155.
Denis S. Godanyuk, MD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 7449-1824. ORCID: 0000-0003-2154-2493.
Ivan A. Kurnosov, MD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 9131-7381. ORCID: 0000-0003-2857-8368.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitry A. Gulyaev: data analysis, critical review with valuable intellectual content.
Igor Yu. Belov: concept development, study design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Dmitry V. Nizolin: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Lyubov' B. Mitrofanova: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Nikita A. Primak: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Denis S. Godanyuk: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.
Ivan A. Kurnosov: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interest
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-164-170
УДК: 618.19-006.6-056.7:575.224

Для цитирования: *Гервас П.А., Молоков А.Ю., Зарубин А.А., Пономарева А.А., Бабышкина Н.Н., Беляевская В.А., Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Новая мутация в гене TP53, ассоциированная с наследственным раком молочной железы, у молодой пациентки тувинской национальности. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 164–170. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-164-170
For citation: *Gervas P.A., Molokov A.Yu., Zarubin A.A., Ponomareva A.A., Babyshkina N.N., Belyavskaya V.A., Pisareva L.F., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V.* New mutation of the TP53 gene associated with the hereditary breast cancer in a young Tuvinian woman. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 164–170. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-164-170

NEW MUTATION OF THE TP53 GENE ASSOCIATED WITH THE HEREDITARY BREAST CANCER IN A YOUNG TUVINIAN WOMAN

P.A. Gervas[1], A.Yu. Molokov[1], A.A. Zarubin[2], A.A. Ponomareva[1], N.N. Babyshkina[1], V.A. Belyavskaya[3], L.F. Pisareva[1], E.L. Choynzonov[1], N.V. Cherdyntseva[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia[1]
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: pgervas@yandex.ru[1]
Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia[2]
10, Nab. Ushaiki, 634050, Tomsk, Russia[2]
Research Center of Virology and Biotechnology, Vector, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia[3]
630559, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia[3]

Аннотация

Background. The identification of the ethnospecific mutations associated with hereditary breast cancer remains challenging. Next generation sequencing (NGS) technology fully enables the compilation of germline variants associated with the risk for inherited diseases. Despite the success of the NGS, up to 20 % of molecular tests report genetic variant of unknown significance (VUS) or novel variants that have never been previously described and their clinical significances are unknown. To obtain extended information about the variants of the unknown significance, it is necessary to use an alternative approach for the analysis of the NGS data. To obtain extended characteristic about the unknown significance variants, it is necessary to search for additional tools for the analysis of the NGS data. **Material and Methods.** We reclassified the mutation of the unknown significance using the ActiveDriveDB database that assessed the effect of mutations on sites of post-translational modifications, and the ProteinPaint tool that complemented the existing cancer genome portals and provided a comprehensive and intuitive view of cancer genomic data. **Results.** In this study, we report a 44-year-old Tuvinian woman with a family history of breast cancer. Based on the NGS data, mutational analysis revealed the presence of the LRG_321t1: c.80C>T heterozygous variant in exon 2, which led to the proline to leucine change at codon 27 of the protein. In the dbPubMed database, this mutation was determined as unknown significance due to data limitation. According to the data of the ActiveDriverDB tool, this mutation is located distally at the site of post-translational protein modification, which is responsible for binding to kinases that regulate genes of the cell cycle, etc. (ATM, CHEK2, CDK, MAPK). In accordance with ProteinPaint tool, the LRG_321t1: c.80C>T mutation is located in functionally specialized transactivation domains and codon of the TP53 gene, where the pathogenic mutation associated with Li-Fraumeni syndrome has been earlier described. **Conclusion.** This report is the first to describe a new variant in the TP53 gene (rs1555526933), which is likely to be associated with hereditary cancer-predisposing syndrome, including Li-Fraumeni syndrome, in a Tuvinian BC patient with young-onset and familial BC.

Key words: germline mutation, breast cancer, small nationality of Russia, ethnic group, Tuvinian.

Гервас Полина Анатольевна, pgervas@yandex.ru

НОВАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ TP53, АССОЦИИРОВАННАЯ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ ТУВИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

П.А. Гервас[1], А.Ю. Молоков[1], А.А. Зарубин[2], А.А. Пономарева[1], Н.Н. Бабышкина[1], В.А. Белявская[3], Л.Ф. Писарева[1], Е.Л. Чойнзонов[1], Н.В. Чердынцева[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: pgervas@yandex.ru[1]
Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10[2]
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская область, пос. Кольцово, Россия[3]
Россия, 630559, пос. Кольцово[3]

Abstract

Введение. Проблема идентификации в российских популяциях этноспецифических мутаций, ассоциированных с наследственными формами рака молочной железы, остается открытой. Технология высокопроизводительного секвенирования является методом выбора, однако существуют сложности интерпретации полученного массива данных при аннотировании их с использованием общепринятых баз данных. Так, для малоизученных популяций от 20 % молекулярных тестов сообщают о генетических вариантах неизвестного значения (VUS) или новых вариантах, которые ранее не были описаны. Для получения расширенной информации о вариантах высокопроизводительного секвенирования неизвестного значения необходимо использовать альтернативные подходы анализа данных. **Материал и методы.** Проведена реклассификация мутации неизвестного значения гена TP53 с использованием базы данных ActiveDriveDB, которая оценивает влияние мутаций на сайты посттрансляционных модификаций, и инструмента ProteinPaint, который обеспечивает всестороннее и интуитивно понятное представление о геномных данных. **Результаты.** Мутация гена TP53 (rs1555526933) была обнаружена у молодой тувинки 44 лет с диагнозом РМЖ. В базе данных dbPubMed (rs1555526933, chr17:7579716, G>A, Pro27Leu) эта мутация является вариантом неизвестного значения (unknown significance) с отсутствием информации о частоте встречаемости минорного аллеля. Согласно данным инструмента ActiveDriverDB, эта мутация расположена дистально в сайте посттрансляционной модификации белков, отвечающем за связывание с киназами, регулирующими гены клеточного цикла и др. (ATM, CHEK2, CDK, MAPK). Согласно данным ProteinPoint, эта мутация находится в кодоне, где ранее была описана патогенная мутация гена TP53 p.Leu26GlnfsTer4 (NM_000546.6 (TP53): c.77_80delinsAAGAACGT (p.Leu26fs), приводящая к формированию синдрома Ли – Фраумени (группа редких наследственных опухолевых заболеваний). **Заключение.** Впервые у пациентки (тувинский этнос) с ранним началом РМЖ и отягощенным онкологическим анамнезом описан вариант гена TP53 (rs1555526933), который может быть связан с синдромом наследственной предрасположенности к РМЖ, включая синдром Ли – Фраумени.

Ключевые слова: наследственные мутации, рак молочной железы, малые народы России, этносы, тувинцы.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common female malignancy worldwide. Germline alterations are responsible for early-onset BC or ovarian cancer in 7–15 % of patients [1]. Next generation sequencing allows the detection of different types of DNA damage (not pathogenic, likely not pathogenic, uncertain, likely pathogenic, pathogenic). The interpretation of variants of unknown significance (VUS) is still a major challenge and misunderstanding of them can lead to serious clinical mistakes for patients and their families [2, 3]. Breast cancer-related gene alterations are known to differ between different ethnic groups. There are limited data on hereditary BC-associated mutations in Tuvinian BC patients (0,5 % of the total population of Russia) [4].

Our previous study was aimed at identifying the BC-associated mutations in 24 BC patients living in Siberia (Tuvans) using NGS. Thus, 75 % of patients with early-onset BC and/or family history had no clinically relevant mutations (pathogenic mutations). This study aimed to reclassify the variants of unknown

significance by using the comprehensive human proteo-genomics ActiveDriveDB database and ProteinPaint tool that allow visualization of mutations in protein.

Material and Methods

The eligibility criteria were as follows: early age of onset BC and/or family history (2 or more close relatives with BC) and/or the presence of synchronous or metachronous multiple primary tumors [5]. Exclusion criteria included the presence of well-known BC-associated BRCA gene mutations (BRCA1 5382insC, 185delAG, 4153delAG, T300G, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 2080delA and BRCA2 6174delT).

Blood was collected in blood tubes containing K2EDTA. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood lymphocytes using the phenol/chloroform method. DNA library were prepared using the Hereditary Cancer Solution™ kit (Sophia GENETICS, Switzerland) to cover 27 genes, such as *ATM, APC, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53*, and *XRCC2*. Paired-end sequencing (2 × 150 bp) was conducted using NextSeq 500 system (Illumina, USA) [6].

Bioinformatics analysis

Sequencing data was analyzed according to the GATK (Genome Analysis Toolkit) best practice recommendation for Whole Exome Sequencing using GRCh37 as a reference for Burrows-Wheeler alignment. The obtained variants were annotated with ANNOVAR software and ranged according to population frequency (genomic exome, gnomAD genome, and ExAC), ClinVar, CADD, and literature data [7–9]. Detected sequence variants were annotated using PolyPhen2, Mutation Taster, and SIFT [10–12].

The open-source database is available at https://www.ActiveDriverDB.org (Ontario Institute for Cancer Research) and contains more than 385,000 mutations associated with post-translational modification sites (PTM mutations) and numerous amino acid substitutions from The Cancer Genome Atlas, ClinVar and other projects and simulates site-specific interaction networks of proteins with upstream enzymes and approved drugs. The VCF files were aligned to hg19/GRCh37 version of the human genome. NGS data were further annotated regarding their position in post-translational modifications sites. Depending on the location of amino acid substitutions in the post-translational modification sites, mutations can be described as direct (central amino acid residue of the PTM site) or indirect (proximal or distal if they replace 1–2 or 3–7 amino acid residues from the nearest PTM site, respectively). An assessment of the network impact of mutations also was carried out using ActiveDriverDB. ProteinPaint tool was used to complement existing cancer genome portals and provide a comprehensive and intuitive view of cancer genomic data with advanced visualization features.

Results and Discussion

We report the case of a 44-year-old Tuvinian woman with breast cancer in early age and family history (second relatives with stomach cancer). Based on the NGS data, mutational analysis revealed the presence of the c.80C>T heterozygous variant in exon 2 of TP53 gene.

First mention about this variant was reported by S. Kato et al. (2003) [13]. This variant of TP53 gene was included to International Agency for Research on Cancer (IARC) TP53 database. The p.P27L variant (also known as c.80C>T), located in coding exon 2 of the TP53 gene, results from a C to T substitution at nucleotide position 80. The proline at codon 27 is replaced by leucine, an amino acid with similar properties. This variant is reported to have deficient transactivation capacity compared to wild type in yeast based functional assays. *In silico* prediction for this alteration is inconclusive. The authors summarized that clinical significance of this alteration remains unclear.

Data from PubMed and ClinVare database

The mutation NM_001126112.2: c.80C>T (HGVS) of TP53 gene is marked as rs1555526933, position chr17:7676398 (GRCh38.p13), variation type is SNV, frequency – none. In ClinVar this variant is reported as missense variant of unknown or uncertain clinical significance.

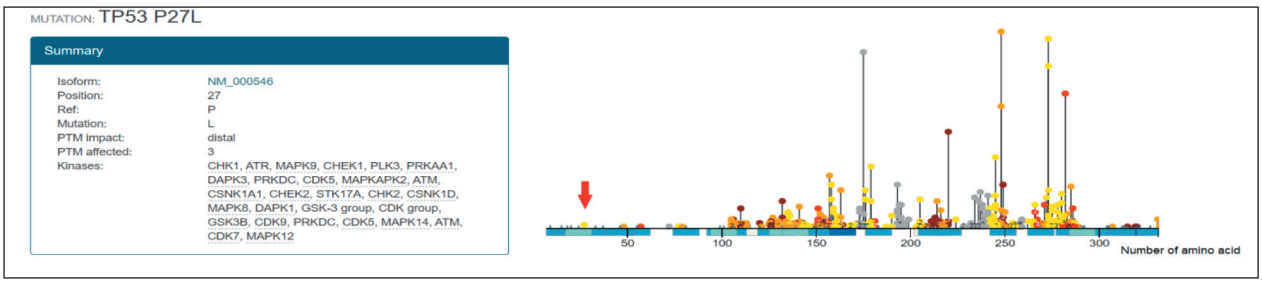


Fig. 1. Location of the mutation NM_001126112.2: c.80C>T (HGVS) of TP53 gene in the post-translational modification site (red arrow)
Рис. 1. Локализация мутации NM_001126112.2: c.80C>T (HGVS) в гене TP53 в сайте посттрансляционной модификации (красная стрелка)

Data from human proteo-genomics ActiveDrive database

Open-source database https://www.ActiveDriverDB.org (Ontario Institute for Cancer Research) annotates mutations through the prism of post-translational modification sites (PTMs). It is well known that after translation proteins undergo different post-translational modifications (PTMs) or chemical modifications (phosphorylation, glycosylation, ubiquitination, SUMOylation, acetylation, and lipidation) that impact their activity and function. PTMs influence many processes in the cell, including protein activation and degradation, protein-protein interactions, chromatin organization, development, and signaling pathways associated with different types of cancers [14]. Mutations at PTM sites could alter sequence motifs linked by PTM enzymes and can affect signaling networks. Further, PTMs provide potential sites of intervention and could be used in precision cancer therapies [15].

The mutation NM_001126112.2: c.80C>T (HGVS) of TP53 gene is classified by ActiveDriverDB as post-translational modification mutations with distal replace, meaning 1–2 or 3–7 amino acid residues from the PTM site (fig. 1). Moreover, the post-translational modification site, where this mutation is located, involves in regulation of numerous genes such as CHEK1/2, CDK, MAPK, ATM and others. ActiveDriverDB analysis also suggests that this substitution of TP53 gene may induce gains of phosphosites of the four pharmaceutically targetable kinases.

Data from ProteinPaint tool

The mutation of TP53 gene that was found in a young Tuvinian breast cancer woman (44-year-old) was located in codon of gene, where the pathogenic mutation associated with Li-Fraumeni syndrome was earlier described (NM_000546.6 (TP53): c.77_80delinsAAGAACGT (p.Leu26fs)). In accordance with db PubMed, the mutation (NM_000546.6 (TP53): c.77_80delinsAAGAACGT(p.Leu26fs)) of TP53 gene is marked as rs397516438, chr17:7676398-7676401 position (GRCh38.p13), frameshift variant type and none frequency. In ClinVar, this variant is reported as likely-pathogenic for Li-Fraumeni syndrome and pathogenic for hereditary cancer-predisposing syndrome [16, 17]. The p53 gene mutations described above are located in functionally specialized transactivation domain that impacts the transcription of different genes [18].

Li-Fraumeni syndrome belongs to a group of rare inherited autosomal-dominant disorder or hereditary diseases (Hereditary cancer-predisposing syndrome) and is characterized by high genetic and phenotypic heterogeneity. Li-Fraumeni syndrome is caused by an inherited (germline) pathogenic variant of the TP53 tumor suppressor gene on chromosome 17. In patients affected by Li-Fraumeni syndrome, more than 597 germline mutations in the TP53 gene (TP53 Database (IARC)) have been described. Cancers associated with Li-Fraumeni syndrome often occur at earlier ages; 80 % of bone and soft-tissue sarcomas and breast cancer associated with the syndrome occur prior to age 45 [19]. It is known about more than 1000 families with Li-Fraumeni syndrome from 172 countries. According to the literature, there is no evidence of ethnic or geographic disparity in the occurrence of Li-Fraumeni syndrome, but a high prevalence of it has been reported in Brazil. The Southern population of Brazil with Li-Fraumeni syndrome has been associated with a specific variant of the TP53 (R337H) [20]. The population of Southern Brazil with this «founder mutation» has roughly a 60 % lifetime risk of cancers with favorable survival rates.

There were some limitations in our study. Clinical-morphological characteristics of the patient and samples of her relatives were not available for the analysis, since the material was collected more than

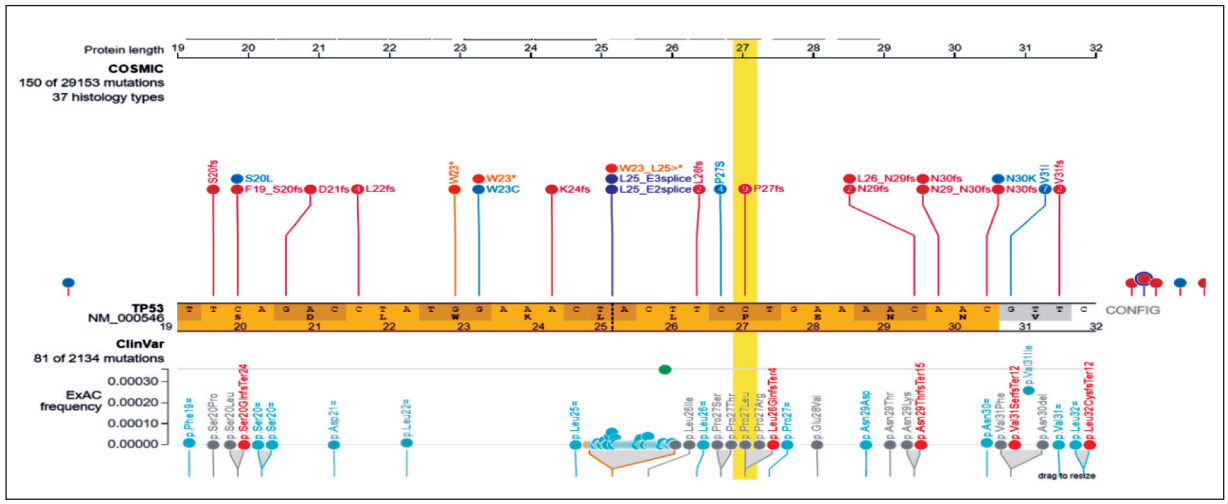


Fig. 2. Visualization of the mutation NM_001126112.2: c.80C>T (HGVS) of TP53 gene by ProteinPaint tool
Рис. 2. Визуализация мутации NM_001126112.2: c.80C>T (HGVS) в гене TP53 с помощью программы ProteinPaint

10 years ago and was partially lost. Thus, the use of additional databases (human proteo-genomics ActiveDriveDB and ProteinPaint) made it possible to obtain additional important information about NM_001126112.2: c.80C>T mutation of the TP53 gene.

Conclusion

This report is the first to describe the new variant in the TP53 gene (rs1555526933) that likely can be associated with Hereditary cancer-predisposing syndrome, including the Li-Fraumeni syndrome, in a Tuvinian BC patient with young-onset and familial BC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Sokolenko A.P., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Tiurin V.I., Strelkova T.N., Togo A.V., Imyanitov E.N.* Candidate gene analysis of BRCA1/2 mutation-negative high-risk Russian breast cancer patients. Cancer Lett. 2015; 359(2): 259–61. doi: 10.1016/j.canlet.2015.01.022.

2. *Plon S.E., Eccles D.M., Easton D., Foulkes W.D., Genuardi M., Greenblatt M.S., Hogervorst F.B., Hoogerbrugge N., Spurdle A.B., Tavtigian S.V.; IARC Unclassified Genetic Variants Working Group*. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat. 2008 Nov; 29(11): 1282–91. doi: 10.1002/humu.20880. PMID: 18951446; PMCID: PMC3075918.

3. *Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee*. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May; 17(5): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.

4. *Cherdyntseva N.V., Pisareva L.F., Ivanova A.A., Panferova Y.V., Malinovskaya E.A., Odintsova I.N., Doroshenko A.V., Gervas P.A., Slonimskaya E.M., Shivit-ool A.A., Dvornichenko V.V., Choinzonov Y.L.* Ethnic aspects of hereditary breast cancer in the region of Siberia. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2014; 11–12: 72–9. doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1186. [Article in Russian].

5. *Eccles D.M.* Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Breast and ovarian cancer genetics. Ann Oncol. 2004; 15 Suppl 4: iv133-8. doi: 10.1093/annonc/mdh917.

6. *Slatko B.E., Gardner A.F., Ausubel F.M.* Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. Curr Protoc Mol Biol. 2018; 122(1): e59. doi: 10.1002/cpmb.59.

7. *Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shakir K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S., DePristo M.A.* From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. Curr Protoc Bioinformatics. 2013; 43(1110): 11.10.1–11.10.33. doi: 10.1002/0471250953.bi1110s43.

8. *DePristo M.A., Banks E., Poplin R., Garimella K.V., Maguire J.R., Hartl C., Philippakis A.A., del Angel G., Rivas M.A., Hanna M., McKenna A., Fennell T.J., Kernytsky A.M., Sivachenko A.Y., Cibulskis K., Gabriel S.B., Altshuler D., Daly M.J.* A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. Nat Genet. 2011 May; 43(5): 491–8. doi: 10.1038/ng.806.

9. *McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernytsky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A.* The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. Genome Res. 2010 Sep; 20(9): 1297–303. doi: 10.1101/gr.107524.110.

10. *Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R.* A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat Methods. 2010 Apr; 7(4): 248–9. doi: 10.1038/nmeth0410-248.

11. *Schwarz J.M., Cooper D.N., Schuelke M., Seelow D.* MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. Nat Methods. 2014 Apr; 11(4): 361–2. doi: 10.1038/nmeth.2890.

12. *Kumar P., Henikoff S., Ng P.C.* Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. Nature protocols. 2009; 4(7): 1073–81. doi.org/10.1038/nprot.2009.86.

13. *Kato S., Han S.Y., Liu W., Otsuka K., Shibata H., Kanamaru R., Ishioka C.* Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(14): 8424–9. doi.org/10.1073/pnas.1431692100.

14. *Samaržija I.* Post-Translational Modifications That Drive Prostate Cancer Progression. Biomolecules. 2021; 11(2): 247. doi.org/10.3390/biom11020247.

15. *Krassowski M., Paczkowska M., Cullion K., Huang T., Dzneladze I., Ouellette B., Yamada J.T., Fradet-Turcotte A., Reimand J.* ActiveDriverDB: human disease mutations and genome variation in post-translational modification sites of proteins. Nucl Acids Res. 2018; 46(D1): D901–D910. doi.org/10.1093/nar/gkx973.

16. *Murakami I., Fujiwara Y., Yamaoka N., Hiyama K., Ishioka S., Yamakido M.* Detection of p53 gene mutations in cytopathology and biopsy specimens from patients with lung cancer. Am J Resp Crit Care Med. 1996; 154(4 Pt 1): 1117–23. doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887616.

17. *Heide I., Thiede C., Sonntag T., de Kant E., Neubauer A., Jonas S., Peter F.J., Neuhaus P., Herrmann R., Huhn D., Rochlitz C.F.* The status of p53 in the metastatic progression of colorectal cancer. Eur J Cancer. 1997; 33(8): 1314–22. doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00118-4.

18. *Sullivan K.D., Galbraith M.D., Andrysik Z., Espinosa J.M.* Mechanisms of transcriptional regulation by p53. Cell Death Diff. 2018; 25(1): 133–43. doi.org/10.1038/cdd.2017.174.

19. *Yurgelun M.B., Masciari S., Joshi V.A., Mercado R.C., Lindor N.M., Gallinger S., Hopper J.L., Jenkins M.A., Buchanan D.D., Newcomb P.A., Potter J.D., Haile R.W., Kucherlapati R., Syngal S.; Colon Cancer Family Registry*. Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. JAMA Oncol. 2015 May; 1(2): 214–21. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0197.

20. *Palmero E.I., Schüler-Faccini L., Caleffi M., Achatz M.I., Olivier M., Martel-Planche G., Marcel V., Aguiar E., Giacomazzi J., Ewald I.P., Giugliani R., Hainaut P., Ashton-Prolla P.* Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. Cancer Lett. 2008 Mar 8; 261(1): 21–5. doi: 10.1016/j.canlet.2007.10.044.

Received/Поступила 29.10.2021
Accepted/Принята в печать 02.12.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, руководитель группы молекулярно-генетических методов исследований в референсном центре, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: pgervas@yandex.ru. SPIN-code: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Молоков Алексей Юрьевич, аспирант ТГУ, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-code: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Зарубин Алексей Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-code: 7568-0098. Researcher ID (WOS): H-7476-2017. Author ID (Scopus): 57204453703. ORCID: 0000-0001-6568-6339.

Пономарева Анастасия Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-code: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.
Бабышкина Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-code: 2738-9275. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878**.**
Белявская Валентина Александровна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (Новосибирской область, п. Кольцово, Россия).
Писарева Любовь Филипповна, профессор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-code: 3529-0202. Researcher ID (WOS): D-2353-2012. Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.
Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-code: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.
Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, заместитель директора Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский государственный университет; научный сотрудник лаборатории генетических технологий, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-code: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гервас Полина Анатольевна: набор пациентов, проведение экспериментов, написание и редактирование рукописи.
Молоков Алексей Юрьевич: набор пациентов, проведение экспериментов.
Зарубин Алексей Андреевич: анализ данных.
Пономарева Анастасия Алексеевна: редактирование рукописи.
Бабышкина Наталия Николаевна: редактирование рукописи.
Белявская Валентина Александровна: курирование проекта.
Писарева Любовь Филипповна: курирование проекта.
Чойнзонов Евгений Лхамацыренович: курирование проекта.
Чердынцева Надежда Викторовна: курирование проекта.

Этические принципы проведения исследования

Все пациенты были проинформированы об исследовании и дали письменное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия.

Доступность данных и материалов

Данные, подтверждающие выводы этого исследования, могут быть предоставлены по обоснованному запросу.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-09046.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Polina A. Gervas, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Head of the Group of Molecular-Genetic Research Methods, Reference Center, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: pgervas@yandex.ru. SPIN-code: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.
Aleksey Yu. Molokov, Postgraduate, Tomsk State University; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.
Aleksei A. Zarubin, Laboratory Researcher, Evolutionary Genetics Laboratory; Postgraduate, Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 7568-0098. Researcher ID (WOS): H-7476-2017. Author ID (Scopus): 57204453703. ORCID: 0000-0001-6568-6339.
Anastasia A. Ponomareva, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology; Head of the Group of Molecular-Genetic Research Methods, Reference Center, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy

of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.
Nataliya N. Babyshkina, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Experimental Oncology, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2738-9275. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.
Valentina A. Belyavskaya, Professor, Leading Researcher of the Research Center of Virology and Biotechnology, Vector (Koltsovo, Novosibirsk region, Russia).
Lubov F. Pisareva, Professor, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC (Tomsk, Russia). SPIN-code: 3529-0202. Researcher ID (WOS): D-2353-2012. Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.
Evgeny L. Choynzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.
Nadezda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Molecular Oncology and Immunology of Cancer Research Institute, Leading Researcher of the Laboratory for Translational Cell and Molecular Biomedicine of Tomsk State University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTION

Polina A. Gervas: recruited patients, conducted experiments, wrote the manuscript, revised the manuscript.
Aleksey Yu. Molokov: recruited patients, conducted experiments.
Aleksei A. Zarubin: performed data analysis.
Anastasia A. Ponomareva: revised the manuscript.
Nataliya N. Babyshkina: revised the manuscript.
Valentina A. Belyavskaya: supervised the project.
Lubov F. Pisareva: supervised the project.
Evgeny L. Choynzonov: supervised the project.
Nadezda V. Cherdyntseva: supervised the project.

Ethical Approval and Consent to Participate

All patients were informed about the study and provided written informed consent, and the process was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding

The reported study was funded by RFBR according to research project № 18-29-09046.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА СВЕТЛАНЫ АНДРЕЕВНЫ ВЕЛИЧКО



27 октября 2021 г. ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН Светлана Андреевна Величко.

После окончания Томского медицинского института и клинической ординатуры по рентгенологии на протяжении 5 лет Светлана Андреевна Величко работала рентгенологом в противотуберкулезном диспансере г. Томска. С 1968 по 1981 г. была ассистентом кафедры фтизиатрии, а затем в должности доцента работала на кафедре рентгенологии и радиологии Томского медицинского института. В 1968 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Томобронхография при туберкулезе».

В 1981 г. возглавила отдел лучевой диагностики Сибирского филиала Всесоюзного онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР. В 1985 г. С.А. Величко защитила докторскую диссертацию на тему «Излечение бронхолегочного туберкулеза и профилактика его реактивации». С 1987 по 2001 г. была заместителем директора НИИ онкологии по научно-исследовательской работе. С 2010 г. Светлана Андреевна Величко работала в должности главного научного сотрудника отделения лучевой диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Профессор Светлана Андреевна Величко являлась руководителем научной школы «Комплексная лучевая оценка опухолей на этапах ранней и уточняющей диагностики». Совместно с сотрудниками отделения лучевой диагностики ею были разработаны и внедрены в клиническую практику новые диагностические алгоритмы лучевых методов исследования при различных локализациях злокачественных новообразований.

Научные исследования профессора С.А. Величко были посвящены комплексной лучевой диагностике заболеваний внутренних органов, разработке вопросов интеграции современных методов визуализации в оценке операбельности опухолевого процесса, за что ей в 2008 г. Российской академией естествознания присвоено почетное звание «Основатель научной школы». Под руководством профессора С.А. Величко были защищены 3 докторских и 18 кандидатских диссертаций по различным разделам комплексной лучевой диагностики злокачественных новообразований.

Профессор С.А. Величко – одна из создателей первого в Сибири центра по диагностике заболеваний молочных желез, в котором осуществляется программа по ранней профилактике рака молочной железы путем проведения санитарно-просветительной работы и маммографического скрининга. В его работе широко используются современные технологии визуализации опухолей различной локализации.

Профессор С.А. Величко была членом административного Учёного совета и Диссертационного совета по защите докторских диссертаций НИИ онкологии Томского НИМЦ. За большой вклад в развитие медицинской науки и охрану здоровья населения Сибири она была удостоена бронзовой медали ВДНХ СССР, награждена почетной грамотой Президиума Российской академии медицинских наук. В 1992 г. С.А. Величко было присвоено звание профессора по специальности «Лучевая диагностика и лучевая терапия», в 1994 г. – почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Память о талантливом ученом, мудром руководителе, яркой личности, добром и светлом человеке навсегда останется в сердцах всех, кто ее знал, работал с ней, учился у нее.

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким С.А. Величко.