

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 21, № 5' 2022

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 21, № 5' 2022

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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.
Подписной индекс по каталогу
ООО «Урал-пресс округ» – 46827.

Адрес редакции и издательства:

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

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г.
в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство 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 ВИНТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 28.10.2022 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 22,0; усл. печ. л. 20,5; 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 21, № 5 2022

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)*

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

Л.Д. Жуйкова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*

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

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

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

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

Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*

А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

The Journal was founded in 2002
Subscription index according to the catalog of OOO Ural-Press Okrug is 46827

Address of the Editorial Office:

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

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

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

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

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



Printed: 28.10.2022
Format: 60x84 1/8. Litho

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

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 21, № 5 2022

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
V.I. Chernov, MD, Professor (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)
E.V. Denisov, PhD (Tomsk, Russia)
L.D. Zhuikova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.N. Imyanitov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)
A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
N.V. Litvyakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
E.A. Usynin, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (United Kingdom)
Tak-Hong Cheung, MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)
J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)
Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Гордиенко В.П., Ильиушенок А.С.</i> Заболеваемость, смертность и состояние онкологической помощи больным раком ободочной кишки в условиях Дальнего Востока	5
<i>Мерабишвили В.М.</i> Состояние онкологической помощи в России: рак тонкого кишечника (С17). Выживаемость больных, медиана выживаемости, выживаемость больных с учетом локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть II	17

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л.</i> Изучение диагностической эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым радиофармацевтическим лекарственным препаратом [^{99m} Tc]Tc-1-ТИО-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга	24
<i>Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Гарбуков Е.Ю., Брагина О.Д., Здерева Е.А., Усынин Е.А., Литвяков Н.В.</i> Предиктивная и прогностическая значимость явления потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров в опухоли молочной железы (на англ.)	34

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Козик А.В., Кайгородова Е.В., Грищенко М.Ю., Вторушин С.В., Чернышова А.Л.</i> EPCAM+CD45+ клетки в асцитической жидкости больных новообразованиями яичников: связь с уровнями онкомаркеров и степенью злокачественности	44
<i>Аверьянов А.В., Антонов А.В., Животовский А.С., Костяно М.В., Вафин И.А., Колпинский Г.И.</i> Антитела класса G, специфичные к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с колоректальным раком и раком молочной железы	52
<i>Бузенкова А.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М.</i> Особенности клеточного состава опухолевой ниши инвазивной протоковой карциномы неспецифического типа молочной железы	59
<i>Завьялова М.В., Лоос Д.М., Письменный Д. С., Дурова А.А., Андрюхова Е.С., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Панкова О.В., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Перельмутер В.М.</i> Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от внутриопухолевой гетерогенности немелкоклеточного рака легких у пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия	69
<i>Кит О.И., Франциязц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Шихлярова А.И., Горошинская И.А., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Сурикова Е.И., Трештаки Л.К., Котиева И.М., Шумарин К.А.</i> Изменение содержания гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при росте опухоли в самостоятельном и первично-множественном варианте на фоне коморбидной патологии	82

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Шабунин А.В., Бедин В.В., Греков Д.Н., Тавобилов М.М., Дроздов П.А., Лебедев С.С., Карпов А.А., Чеченин Г.М., Цуркан В.А.</i> Метастатический колоректальный рак печени. Современные тенденции хирургического лечения и результаты их применения	90
<i>Волков С.В., Лобанов С.Л., Добродеев А.Ю.</i> Особенности состава кишечной микробиоты у больных раком толстой кишки	102

ОБЗОРЫ

<i>Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Христина А.А., Сидоров С.В., Сенников С.В.</i> Современная терапия рака молочной железы: от тамоксифена до Т-клеточной инженерии	109
<i>Котиев Х.Б., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.</i> Наследственные злокачественные опухоли яичника	123
<i>Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Герас П.А., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В.</i> Монотерапия ниволумабом у больных метастатическим колоректальным раком: современные подходы к оценке ответа опухоли. (на англ.)	135
<i>Бухаров А.В., Филоненко Е.В., Ерин Д.А., Державин В.А., Ядрина А.В., Шаталов А.М., Елхов Д.О., Алиев М.Д.</i> Особенности ранней реабилитации онкологических пациентов после резекции длинных костей нижней конечности с эндопротезированием	142
<i>Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С.</i> Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии	149

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Скоропад В.Ю., Петров Л.О., Кудрявцев Д.Д., Колобаев И.В., Жаворонкова Е.С., Агабабян Т.А.</i> Спленосохранная дистальная субтотальная резекция желудка D2 и корпокаудальная резекция поджелудочной железы после неоадьювантной индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии: клиническое наблюдение и обзор литературы	155
<i>Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Новик А.В.</i> Реактивация иммуноопосредованного колита на фоне таргетной терапии у больной диссеминированной меланомой кожи	162

ЮБИЛЕИ. ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

К 65-летию профессора Л.А. Коломиец	168
К 65-летию к.м.н. И.И. Анисени	171

НЕКРОЛОГ

Памяти академика РАН, профессора В.А. Труфакина	173
Памяти профессора С.А. Тузикова	175

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Gordienko V.P., Ilyushenok A.S.** Cancer incidence and mortality and state of cancer care for colorectal cancer patients in the Russian Far East5
- Merabishvili V.M.** The state of cancer care in Russia: cancer of the small intestine (C17). Survival of patients, median survival, survival of patients according to tumor localization, histological pattern and stage of the disease (population study at the federal district level). Part II17

CLINICAL STUDIES

- Zeltchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Rybina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choynzonov E.L.** Study of the diagnostic efficiency of single-photon emission computed tomography with [^{99m}Tc]Tc-1-THIO-D-glucose in visualization of brain tumors24
- Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Garbukov E.Yu., Bragina O.D., Zdereva E.A., Usynin E.A., Litvyakov N.V.** Predictive and prognostic significance of loss of heterozygosity in ABC transporter genes in breast cancer34

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Kozik A.V., Kaigorodova E.V., Grishchenko M.Yu., Vtorushin S.V., Chernyshova A.L.** EPCAM+CD45+ cells in ascitic fluid of patients with ovarian cancer: a relationship with tumor marker levels and tumor grade44
- Averyanov A.V., Antonov A.V., Zhivotovsky A.S., Kostyanko M.V., Vafin I.A., Kolpinskiy G.I.** Class G antibodies specific for benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in women with colorectal cancer52
- Buzenkova A.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M.** The features of tumor niche cell composition in invasive breast ductal carcinoma of no special type59
- Zavyalova M.V., Loos D.M., Pismenny D.S., Durova A.A., Andryukhova E.S., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Pankova O.V., Tashireva L.A., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M.** Features of lymph node metastasis depending on intratumoral heterogeneity of non-small cell lung cancer in patients with different morphological changes in the bronchial epithelium69
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Shikhlyarova A.I., Goroshinskaya I.A., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Surikova E.I., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Shumarin K.A.** Changes in the content of hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in growth of single and multiple primary tumors in the presence of comorbidity82

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Shabunin A.V., Bedin V.V., Grekov D.N., Tavobilov M.M., Drozdov P.A., Lebedev S.S., Karpov A.A., Chechenin G.M., Tsurkan V.A.** Current trends and outcomes of surgical treatment of colorectal cancer with liver metastasis90
- Volkov S.V., Lobanov S.L., Dobrodeev A.Yu.** Features of the composition of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer102

REVIEWS

- Shevchenko Ju.A., Kuznetsova M.S., Khristin A.A., Sidorov S.V., Sennikov S.V.** Modern breast cancer therapy: from tamoxifen to T-cell engineering109
- Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Imyanitov E.N.** Hereditary ovarian cancer123
- Babyshkina N.N., Dronova T.A., Gervas P.A., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Kostromitskiy D.N., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V.** Nivolumab monotherapy in metastatic colorectal cancer: current approaches to response evaluation135
- Bukharov A.V., Filonenko E.V., Erin D.A., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Shatalov A.M., Elkhov D.O., Aliev M.D.** Early rehabilitation of cancer patients after endoprosthetic reconstruction following resection of the lower extremity long bones142
- Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S.** Forms of cell death and targets at photodynamic therapy149

CASE REPORTS

- Skoropad V.Y., Petrov L.O., Kudryavtsev D.D., Kolobaev I.V., Zhavoronkova E.S., Agababyan T.A.** Spleen-preserving D2 subtotal distal resection of the stomach and corpocaudal resection of the pancreas after neoadjuvant induction chemotherapy and chemoradiotherapy: case report and literature review155
- Degtiareva E.A., Protsenko, E.N., Imyanitov S.A., Teletseva G.M., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Novik A.V.** Reactivation of immune-related colitis during targeted therapy in a patient with metastatic cutaneous melanoma162

ANNIVERSANES

- To the 65th anniversary of Professor L.A. Kolomiets166
- To the 65th anniversary of Dr. I.I. Anisenya, PhD171

NECROLOG

- In memory of Professor V.A. Trufakin, Member of the Russian Academy of Sciences173
- In memory of Professor S.A. Tuzikov175

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-5-16
УДК: 616.34-006 (571.6)

Для цитирования: Гордиенко В.П., Ильюшенок А.С. Заболеваемость, смертность и состояние онкологической помощи больным раком ободочной кишки в условиях Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-5-16

For citation: Gordienko V.P., Ilyushenok A.S. Cancer incidence and mortality and state of cancer care for colorectal cancer patients in the Russian Far East. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-5-16

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

В.П. Гордиенко, А.С. Ильюшенок

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Благовещенск, Россия
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

Аннотация

Целью исследования явилась оценка основных показателей заболеваемости, смертности и их производных у больных со злокачественными новообразованиями ободочной кишки на территории Дальнего Востока в 2008–20 гг. **Материал и методы.** В процессе работы использованы данные по заболеваемости и смертности, отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы вышестоящих организаций. **Результаты.** В 2020 г. среднее значение статистического показателя заболеваемости раком ободочной кишки в округе составило у мужчин $15,29 \pm 0,33$ (2019 г. – $15,35 \pm 0,36$) на 100 тыс. населения при темпе убыли с 2008 г. $-5,40\%$. У женщин подобный показатель увеличился до $12,92 \pm 0,23$ (2019 г. – $12,98 \pm 0,25$) с темпами прироста $+5,95\%$. К концу исследуемого периода число активно выявляемых больных повысилось до $13,2\%$ (2008 г. – $1,3\%$). Морфологическое подтверждение диагноза представлено меньшими цифровыми значениями – $93,4\%$, РФ – $96,0\%$ (2008 г. – $84,3\%$). Удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет, – $52,7\%$, РФ – $55,0\%$ (2008 г. – $41,9\%$). Обозначено качество деятельности онкологической службы по индексу достоверности учета, который ни в одной из территорий округа не оказался ниже $0,40$. Среднее значение статистического показателя смертности от рака ободочной кишки у мужчин составило $8,73 \pm 0,12$ (2019 г. – $8,72 \pm 0,13$) на 100 тыс. населения, что превысило аналогичные показатели у женщин – $6,83 \pm 0,10$ (2019 г. – $7,37 \pm 0,53$). Летальность на первом году с момента установления диагноза снизилась до $25,0\%$ (2008 г. – $34,3\%$). **Заключение.** Работа лечебных учреждений первичного звена здравоохранения, ответственных за выявление злокачественных новообразований в начальных стадиях развития болезни, к сожалению, не привела к существенным изменениям показателей заболеваемости (2020 г. – $13,02\text{‰}_{0000}$; 2008 г. – $12,98\text{‰}_{0000}$) и смертности (2020 г. – $7,45\text{‰}_{0000}$; 2008 г. – $7,61\text{‰}_{0000}$). Необходимым условием улучшения онкологической ситуации в регионе являются профилактические мероприятия, которые должны быть направлены не только на выявление больных на ранних этапах развития болезни, но и на формирование групп риска с фоновыми и предраковыми заболеваниями, а также сопровождаться подготовкой профессиональных кадров и внедрением в практику современных технологий диагностики и лечения.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, заболеваемость, смертность, Дальний Восток.

CANCER INCIDENCE AND MORTALITY AND STATE OF CANCER CARE FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS IN THE RUSSIAN FAR EAST

V.P. Gordienko, A.S. Ilyushenok

Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Russia
95, Gorky St., 675000, Blagoveshchensk, Russia. E-mail: gen-45@rambler.ru

Abstract

The aim of the study was to estimate the incidence and mortality rates in patients with colorectal cancer in the Russian Far East in the time period from 2008 to 2020. **Material and Methods.** Cancer incidence and mortality data collected from population-based cancer registries were used. **Results.** In 2020, the average rate of colorectal cancer incidence in the Russian Far East was 15.29 ± 0.33 per 100,000 men (2019: 15.35 ± 0.36) with an annual percent decrease of 5.40% since 2008. The corresponding rate increased to 12.92 ± 0.23 (2019: 12.98 ± 0.25) per 100,000 women with an annual percent increase of 5.95 %. By the end of the study period the number of new cancer cases increased to 13.2 % (2008: 1.3 %). The percent of morphological confirmation of the diagnosis was lower than in the Russian Federation as a whole (93.4 % versus 96.0; 2008: 84.3 %). The number of patients followed-up for 5 and more years was lower than in the Russian Federation as a whole (52.7 % versus 55.0 %; 2008: 41.9 %). The quality of the cancer service activity was marked by the index of reliability of registration, which was not lower than 0.40 in any of the territories of the district. The average colorectal cancer mortality rate in men was 8.73 ± 0.12 per 100,000 population (2019: 8.72 ± 0.13), which exceeded that in women (6.83 ± 0.10 ; 2019: 7.37 ± 0.53). The death rate within the first year after diagnosis decreased to 25.0 % (2008: 34.3 %). **Conclusion.** Unfortunately, the work of primary healthcare organizations responsible for early detection of cancer has not led to significant changes in the incidence rates. (2020: 13.02 ‰ ; 2008: 12.9858 ‰) and mortality rates (2020: 7.4558 ‰ ; 2008: 7.6158 ‰). Cancer screening programs aimed not only at the early cancer detection, but also at the formation of groups being at high risk of cancer are necessary for improving cancer care in the Russian Far East region. These programs should be accompanied by the training of professional staff and the development of modern diagnostic and treatment regimens.

Key words: colorectal cancer, incidence, mortality, Far East.

Динамика в показателях онкологической патологии у населения восточных регионов России (РФ) в 2020 г. относительно предыдущих лет может найти объяснение с точки зрения сложных условий в связи с широким распространением коронавирусной инфекции (COVID-19). Были значительно ограничены возможности онкоскрининга, приостановлено проведение мероприятий диспансеризации определенных групп взрослого населения, увеличена нагрузка на систему оказания онкологической помощи в целом, что привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет выявляемости [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), до 2020 г. в стране регистрировалось более 600 000 новых случаев онкологических заболеваний и ежегодно умирало от них более 190 000 больных. В общей структуре заболеваемости злокачественные новообразования (ЗНО) ободочной кишки занимали 4-е место (7,2%), несколько отличаясь по показателям у мужчин (5-е место – 6,9 %) и женщин (4-е место – 7,4 %). В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 556 036 вновь заболевших и 291 461 умерший от этой патологии. Стандартизованный (мировой

стандарт) показатель заболеваемости составил $216,58 \text{ ‰}$, смертности – $104,65 \text{ ‰}$. Отмечена значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности во всех регионах России [1]. Наиболее высокие уровни заболеваемости раком ободочной кишки регистрировались в западных областях страны. Разница в цифровых значениях может быть связана со многими факторами: социально-экономическими условиями; уровнем образования населения; степенью развития здравоохранения; значительной территорией (Дальний Восток занимает 40,1 % площади всей РФ), на которой заболеваемость и смертность могут изменяться в зависимости от конкретного места проживания; удаленностью от современных онкологических центров более одной трети жителей, преимущественно сельской местности, что снижает доступность медицинской помощи и оказывает негативное влияние на ее качество [2]. Главным же фактором является недостаточная обеспеченность специалистами-онкологами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в отдельных областях [3]. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев невозможно связать многие онкологические заболевания с какой-либо конкретной причиной. Это дает основание со-

гласиться с общепринятой в настоящее время концепцией J. Higginson et al. [4], в соответствии с которой не менее 80–90 % случаев проявления злокачественных опухолей обусловлены внешними факторами.

Все перечисленное выше представляет определенный интерес при изучении онкологической ситуации в различных регионах Дальневосточного федерального округа (ДФО), что может помочь практическому здравоохранению в планировании конкретных мероприятий противораковой борьбы с учетом факторов риска возникновения злокачественных новообразований, характерных для каждой территории [5].

Целью исследования явилась оценка основных показателей заболеваемости, смертности, состояния онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями ободочной кишки на территории Дальнего Востока в 2008–20 гг.

Материал и методы

В работе изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных (2008–20 гг.) с онкологической патологией в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра [6], формой № 7 – «Сведения о злокачественных новообразованиях» по административным территориям ДВФО за 2008–20 гг. и годовыми отчетами ЛПУ. Определялся показатель отношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), величина которого дает возможность получать более точную информацию о состоянии медицинской помощи больным с ЗНО [7]. В качестве объекта для сопоставления данных использовались публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А. Герцена («Злокачественные новообразования в России 2008–2020 гг. (заболеваемость и смертность)», «Состояние онкологической помощи населению России 2008–2020 гг.»), информация Федеральной службы государственной статистики (Приказ Росстата от 30.08.2019 г. № 479»), «Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 г., № 3), Приказ МЗ России от 19.02.2021 г. № 116 н (ред. от 24.01.2021 г.), Приказ Минздрава России от 31.03.2021 г. № 276 (ред. от 30.07.2021 г.), интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территориях отдельно взятых регионов Российской Федерации [8].

Полученные результаты обработаны с помощью стандартных программ EXEL и STATISTICA 10 с использованием критериев Манна–Уитни и информационных методов онкологической статистики, предложенных В.М. Мерабишвили [9].

Результаты

Основными причинами смертности в РФ, как и в прежние годы, остаются заболевания органов кровообращения – 640,8 $\frac{\%}{0000}$, злокачественные новообразования (ЗНО) – 199,0 $\frac{\%}{0000}$, внешние причины – 98,4 $\frac{\%}{0000}$ [10]. В 2020 г. убыль числа заболевших ЗНО относительно предыдущего года составила 13,2 %. В территориальных специализированных учреждениях с онкологическим профилем под диспансерным наблюдением находились 3 973 295 пациентов (2019 г. – 3 928 338 чел.; 2008 г. – 2 607 223 чел.). В последнее время практически во всех регионах России наблюдается увеличение показателей заболеваемости и смертности при ЗНО толстой кишки, что подтверждается данными эпидемиологических исследований: в 2020 г. число заболевших раком ободочной кишки составило 39 851, в 2019 г. – 45 277; в 2008 г. – 31 732. Стандартизованный показатель – 14,03 $\frac{\%}{0000}$. Причиной смерти в 2020 г. рак ободочной кишки стал у 10,8 % больных (2008 г. – 7,4 %) от общего числа ушедших из жизни в стране от онкологической патологии (мужчины – 156 430 чел.; женщины – 135 031 чел.).

В Дальневосточном федеральном округе в 2020 г. злокачественными новообразованиями заболело 29 289 человек (2008 г. – 19 846), из них мужчин – 13 568 (46,4 %), женщин – 15 691 (53,6 %). За исследуемый период количество заболевших увеличилось на 47,6 %. По России произошло увеличение числа онкологических больных на 25,6 % [11–13]. Структура основных локализаций ЗНО в 2020 г. в восточных регионах России: на первом месте – рак трахеи, бронхов и легкого (12,2 %, 2019 г. – 11,7 %), на втором – рак молочной железы (10,6 %, 2019 г. – 10,8 %) и на третьем месте – рак кожи с меланомой (10,5 %, 2019 г. – 13,9 %).

С 2008 г. в ДВФО шло постоянное увеличение количества больных с онкологической патологией, что, возможно, объясняется внешними факторами, воздействующими на организм и присущими только территориям Дальнего Востока, характеризующимся метеорофизическими стрессами на фоне постоянного изменения геохимической среды [14, 15]. В 2020 г. в округе был учтен 1 791 случай рака ободочной кишки (746 мужчин и 1 045 женщин). Среднее значение статистического показателя по округу составило $13,65 \pm 0,25 \frac{\%}{0000}$ (мужчины – $15,29 \pm 0,33 \frac{\%}{0000}$; женщины – $12,92 \pm 0,23 \frac{\%}{0000}$). Необходимо отметить, что регионы ДВФО характеризовались неравномерными показателями заболеваемости, наибольшие значения регистрировались в Сахалинской области ($20,28 \frac{\%}{0000}$) и Чукотском автономном округе ($20,14 \frac{\%}{0000}$), наименьшие – в Республике Саха ($9,99 \frac{\%}{0000}$) и Забайкальском крае ($11,64 \frac{\%}{0000}$). Стандартизованные значения прироста/убыли количества больных раком ободочной кишки с 2008 г. представлены постоянным увели-

(C18) Заболеваемость и смертность (стандартизованные показатели). Индекс достоверности учета (ИДУ) в ДВФО (C18) Incidence and mortality (standardized indicators). Confidence index in FEFD

Годы/ Years	Заболеваемость/Morbidity						Смертность/Mortality						ИДУ/ARI	
	ДВФО/FEFD			Россия/Russia			ДВФО/FEFD			Россия/Russia			ДВФО/ FEFD	РФ/ RF
	Всего/ Total	Муж/ Men	Жен/ Women	Всего/ Total	Муж/ Men	Жен/ Women	Всего/ Total	Муж/ Men	Жен/ Women	Всего/ Total	Муж/ Men	Жен/ Women	Всего/ Total	Всего/ Total
2008	12,98	15,46	11,58	13,34	15,13	12,53	7,61	8,74	6,90	8,39	9,94	7,65	0,59	0,63
2009	12,47	12,87	12,45	13,50	15,47	12,57	7,50	9,08	6,80	8,40	10,27	7,49	0,60	0,62
2010	13,09	14,59	12,49	13,69	15,80	12,66	7,27	8,36	6,76	8,34	10,20	7,45	0,56	0,61
2011	13,37	15,59	12,42	13,64	15,77	12,64	7,86	9,38	7,13	8,12	9,85	7,23	0,59	0,60
2012	12,99	14,64	12,23	13,67	15,66	12,74	7,38	8,08	6,94	8,07	9,82	7,19	0,57	0,59
2013	13,33	14,11	13,08	13,75	15,86	12,72	7,12	8,01	6,74	8,06	9,78	7,18	0,53	0,59
2014	13,50	15,56	12,40	14,24	16,59	13,07	7,32	8,36	6,73	7,93	9,79	6,98	0,54	0,56
2015	14,01	16,10	13,06	14,72	16,90	13,62	7,83	9,10	7,15	8,13	9,78	7,26	0,56	0,55
2016	13,75	14,78	13,40	14,90	17,40	13,57	7,37	8,63	6,66	7,98	9,76	7,02	0,54	0,54
2017	15,09	16,47	14,44	15,34	17,85	13,98	7,76	8,85	7,34	7,75	9,52	6,79	0,51	0,50
2018	14,44	16,48	13,39	15,58	18,35	14,08	7,32	9,01	6,43	7,73	9,67	6,65	0,51	0,49
2019	15,50	17,49	14,55	16,07	18,96	14,46	7,69	9,00	6,50	7,69	9,69	6,56	0,47	0,48
2020	13,02	14,63	12,27	14,03	16,81	12,46	7,45	8,90	6,70	7,57	9,61	6,41	0,57	0,54
M ± m	13,65 ± 0,25	15,29 ± 0,33	12,92 ± 0,23	14,34 ± 0,25	16,66 ± 0,33	13,16 ± 0,19	7,50 ± 0,06	8,73 ± 0,12	6,83 ± 0,10	8,01 ± 0,08	9,82 ± 0,06	7,07 ± 0,10	0,55 ± 0,01	0,56 ± 0,01
95 % ДИ/CI	13,12 ÷ 13,80	14,56 ÷ 16,01	12,41 ÷ 13,43	14,19 ÷ 14,88	15,93 ÷ 17,37	12,74 ÷ 13,58	7,36 ÷ 7,64	8,48 ÷ 8,98	6,25 ÷ 8,38	7,85 ÷ 8,18	9,69 ÷ 9,95	6,84 ÷ 7,29	0,53 ÷ 0,57	0,53 ÷ 0,59

Примечание: уровень статистической значимости различий заболеваемости в ДВФО и России по критерию Манна–Уитни: заболеваемость: всего – p=0,033, муж. – p=0,007, жен. – p=0,168; смертность: всего – p<0,001, муж. – p<0,001, жен. – p=0,242.

Note: level of statistical significance of differences in cancer incidence in the DFHE and Russia by the Mann–Whitney test: morbidity: total – p=0,033, men – p=0,007, women p=0,168; mortality: total – p<0,001, men – p<0,001, women – p=0,242.

чением показателей до 2020 г. как у мужского, так и у женского населения ДВФО (табл. 1).

Повышение качества медицинской помощи населению восточных регионов страны к 2020 г. несколько снизило соотношение показателей заболеваемости и смертности (ИДУ), которые в своей динамике должны стремиться к минимальному значению «0» (рис. 1). Наименьшие показатели ИДУ в 2020 г. для больных раком ободочной кишки зафиксированы в Еврейской автономной области – 0,30 (ДВФО – 0,57; РФ – 0,54) и в Чукотском автономном округе – 0,40 (рис. 2).

В основе улучшения прогноза и качества жизни онкологического больного лежит процесс активного выявления рака на ранних стадиях. Особое место в этой работе занимают профилактические осмотры, которые при соблюдении современных требований дают положительные результаты и позволяют охватить большой контингент населения на значительной территории (табл. 2). С 2008 г. средние значения статистического показателя активного выявления опухолей ободочной кишки в восточных регионах России нельзя считать удовлетворительными как в ДВФО (2020 г. – $7,58 \pm 1,71$ %; 2019 г. – $7,12 \pm 1,79$ %), так и в целом по РФ (2020 г. – $8,10 \pm 1,28$ %; 2019 г. – $7,59 \pm 1,28$ %).

Важной составляющей работы по активному выявлению ЗНО является диагностика I–II стадий.

В восточных регионах России этот показатель при раке ободочной кишки вырос с 34,4 % в 2008 г. до 50,2 % в 2020 г. при значительном снижении числа заболевших с III стадией (2020 г. – 20,8 %; 2008 г. – 30,1 %). Уменьшение числа больных раком ободочной кишки IV стадии (2020 г. – 27,4 %; 2008 г. – 32,8 %) не может расцениваться как положительный факт, потому что количество запущенных случаев вместе с неустановленной стадией ЗНО оставляет без радикального лечения каждого четвертого пациента от всех первично выявленных. Тенденция к снижению количества больных с распространенным раком ободочной кишки не обнадеживает, поскольку на высоком уровне остается показатель запущенности (табл. 3).

Число больных раком ободочной кишки в 2020 г. на 100 тыс. населения составило 119,8 против 58,9 в 2008 г. Абсолютное число пациентов, находящихся на учете на конец года, за исследуемый период (2008–20 гг.) увеличилось в 2,6 раза. Соответственно, вырос и индекс накопления контингентов (ИНК) с 3,9 до 6,7 (РФ – 7,3), оставаясь в то же время ниже среднего показателя по России (табл. 4). Преобладающее число пациентов с этой локализацией ЗНО относилось к возрастной категории 70 лет и старше.

Улучшение технической и лекарственной обеспеченности, новые методологические под-

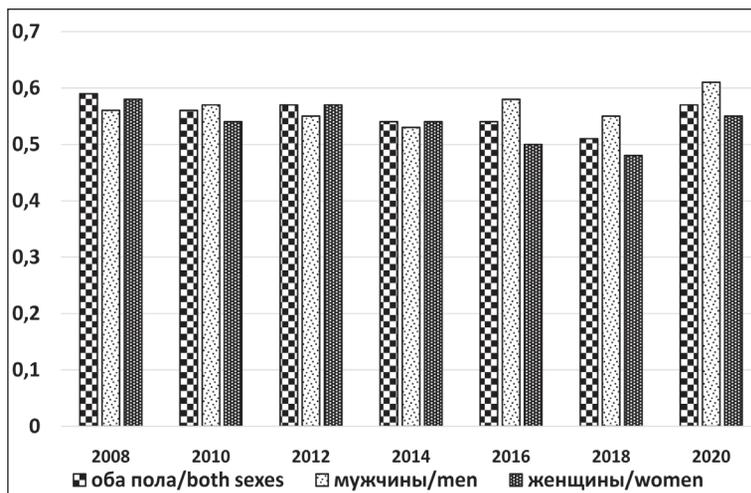


Рис. 1. ДВФО. Динамика индекса достоверности учета больных раком ободочной кишки (С.18)
Fig. 1. Far East Federal District. The dynamics of the confidence index in the registration of patients with colorectal cancer (C.18)

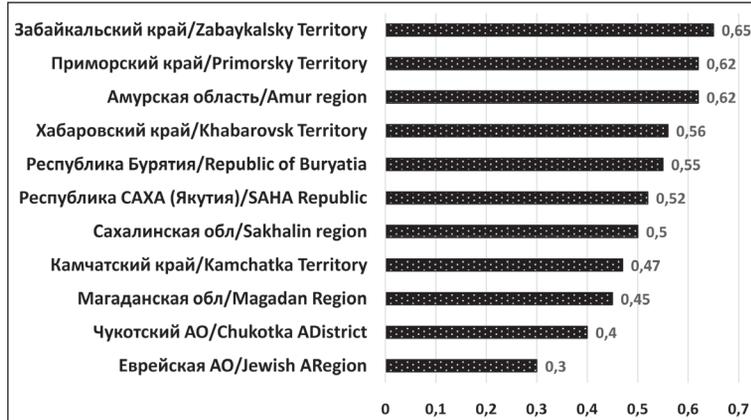


Рис. 2. ДВФО. Ранговое распределение ИДУ по территориям в 2020 г. (С.18)
Fig. 2. Far East Federal District. Rank distribution of confidence index in the registration of patients by territory in 2020 (C.18)

Таблица 2/Table 2

Показатели активного выявления (%) злокачественного новообразования в ДВФО-
Cancer detection rates (%) in FEFD

Годы/ Years	Приморский край/ Primorsky Territory	Хабаровский край/ Khabarovsk Territory	Амурская область/ Amur Region	Камчатский край/ Kamchatka Territory	Магаданская область/ Magadan Region	Сахалинская область/ Sakhalin Region	Забайкальский край/ Zabaykalsky Territory	Чукотский АО/ Chukotka AD	Республика Бурятия/ Republic of Buryatia	Республика Саха (Якутия)/ Republic of Sakha (Yakutia)	Еврейская АО/ Jewish Autonomous Region	ДВФО/FEFD	РФ/RF
2008	0,6	0,9	2,5	0,0	0,0	4,8	0,8	0,0	2,5	1,1	0,0	1,3	2,7
2009	1,2	1,1	3,2	0,0	0,0	12,0	2,3	0,0	3,1	1,7	0,0	2,3	3,7
2010	0,6	2,1	2,5	0,0	0,0	7,8	1,4	7,1	1,3	3,2	0,0	2,2	3,5
2011	1,0	0,8	0,8	0,0	0,0	3,8	1,5	0,0	3,6	0,9	0,0	1,0	4,7
2012	0,0	4,5	8,2	0,0	7,4	0,9	4,6	22,2	3,2	1,9	2,6	2,9	4,5
2013	2,9	9,0	12,5	0,0	0,0	5,0	2,8	0,0	4,6	3,3	0,0	5,7	5,6
2014	2,7	4,7	3,4	0,0	5,0	0,9	0,0	8,3	6,9	2,2	0,0	2,9	6,3
2015	5,6	16,3	6,5	26,2	3,3	19,0	3,1	36,4	7,0	3,6	0,0	10,4	8,3
2016	6,2	6,6	7,4	30,2	15,6	6,3	10,9	33,3	13,0	4,4	3,1	7,7	10,1
2017	14,6	27,4	7,6	12,2	11,4	17,6	6,8	25,0	13,8	9,4	10,3	16,3	11,6
2018	20,0	25,2	4,6	11,7	19,2	17,6	11,1	6,3	13,7	15,3	7,7	16,6	14,2
2019	21,7	21,3	4,6	7,5	24,1	11,0	2,6	42,9	18,9	14,1	31,3	16,1	15,9
2020	18,3	10,4	3,7	18,5	26,9	14,4	3,7	16,7	21,2	13,8	3,2	13,2	14,2
M ± m	7,33 ± 2,28	10,02 ± 2,63	5,19 ± 0,87	8,17 ± 3,01	8,68 ± 2,72	9,31 ± 1,77	3,96 ± 0,99	15,24 ± 4,24	8,67 ± 1,85	5,76 ± 1,49	4,47 ± 2,42	7,58 ± 1,71	8,10 ± 1,28
95% ДИ/CI	2,38÷12,29	4,28÷15,75	3,29÷7,09	1,61÷14,75	2,75÷14,61	5,45÷13,17	1,81÷6,12	6,00÷24,49	4,64÷12,70	2,51÷9,01	2,6÷31,3	3,85÷11,31	5,31÷10,88

Таблица 3/Table 3

Динамика распределения случаев рака ободочной кишки (С18) в ДВФО по стадиям заболевания
Distribution of cases of colorectal cancer (C18) in the FEFD by stage of disease

Год/Year	Стадия рака ободочной кишки/Staging of colorectal cancer								Всего/Total	
	I-II		III		IV		Не установлена		Абс/ Abs	%
	Абс/ Abs	%	Абс/ Abs	%	Абс/ Abs	%	Абс/ Abs	%		
2008	340	34,4	298	30,1	324	32,8	27	2,7	989	100
2012	435	38,2	291	25,5	380	33,1	34	3,0	1140	100
2016	568	44,6	302	23,7	383	30,1	21	1,6	1274	100
2019	994	50,7	430	21,9	512	26,1	25	1,3	1961	100
2020	824	50,2	341	20,8	450	27,4*	26	1,6	1641	100

Примечание: * – показатель запущенности в 2020 г. в РФ – 27,3 %.

Note: * – the rate of neglect in 2020 in the RF – 27.3 %.

Таблица 4/Table 4

Индекс накопления контингентов (ИНК) больных раком ободочной кишки (С18)
Contingent Accumulation Index (CAI) of Colorectal Cancer Patients (C18)

Показатель/Indicator		Дальневосточный федеральный округ/ Far Eastern Federal District					РФ/ RF
		2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.	2020 г.
ИНК/СА		3,9	4,8	5,6	5,4	6,7	7,3
Количество случаев на конец года/ Number of cases at the end of the year	Абсолютное число/ Absolute number	3827	5048	6456	9574	9797	236724
	На 100 тыс./ For 100,000	58,9	80,4	104,1	116,7	119,8	161,3

Таблица 5/Table 5

Удельный вес (%) больных раком ободочной кишки (С18), состоящих на учете 5 и более лет
Proportion (%) of patients with colorectal cancer (C18) who have been on the registry for 5 or more years

Показатель/Indicator		Дальневосточный федеральный округ/Far Eastern Federal District					РФ/RF
		2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.	2020 г.
Количество больных/ Number of patients	Абс/Abs	1604	2235	3406	5088	5160	130268
	%	41,9	44,3	52,8	53,1	52,7	55,0

ходы к лечению онкологических больных на фоне недостаточной активизации работы лечебно-профилактических учреждений первичного звена ДВФО по раннему выявлению ЗНО, к сожалению, не позволили в 2020 г. увеличить удельный вес пациентов с раком ободочной кишки, состоящих на учете 5 и более лет, – 52,7 % (2019 г. – 53,1 %) (табл. 5).

Достигнутые в последнее время успехи в морфологической верификации ЗНО с детальной характеристикой клеточных структур (мутации отдельных генов) определяют тактику оказания специализированной помощи при раке ободочной кишки. С 2008 г. шел постоянный рост количества морфологических исследований, этот показатель к 2020 г. составил 93,4 % (табл. 6). Почти в 1,7 раза увеличилось абсолютное число больных, которым проведена верификация диагноза. Значимых различий между группами мужчин и женщин не

обнаружено. Как свидетельство низкого качества специализированной помощи данной категории больных следует рассматривать минимальный уровень морфологических исследований в Приморском крае (89,1 %), Амурской области (89,9 %) и Хабаровском крае (90,7).

В структуре увеличивающейся смертности населения Российской Федерации от злокачественных новообразований рак ободочной кишки в 2020 г. составил 8,1 %, пропустив вперед только опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,9 %) и желудка (9,1 %). Среди мужского населения страны смертность при этой патологии составила 6,7 % (4-е место после рака легкого – 25,2 %, желудка – 10,0 %, предстательной железы – 8,6 %), среди женщин – 9,7 % (2-е место после злокачественных опухолей молочных желез – 15,9 %). За анализируемый период наблюдения (2008–20 гг.) на территории восточных регионов России от злока-

Таблица 6/Table 6

Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов (%) у больных раком ободочной кишки (C18) в ДВФО

Dynamics of the proportion of morphologically confirmed diagnoses (%) in patients with colorectal cancer (C18) in FEFD

Пол/Sex	2008 г.			2012 г.			2016 г.			2019 г.			2020 г.*		
	Абс/ Abs	МПД/МCD Abs %		Абс/ Abs	МПД/МCD Abs %		Абс/ Abs	МПД/МCD Abs %		Абс/ Abs	МПД/МCD Abs %		Абс/ Abs	МПД/МCD Abs %	
Оба пола/ Both sexes	989	834	84,3	1140	945	82,9	1274	1127	88,5	1961	1837	93,7	1647	1538	93,4
Мужчины/ Men	439	371	84,5	478	396	82,8	507	449	88,6	822	768	93,4	685	640	93,4
Женщины/ Women	550	463	84,2	662	549	82,9	767	678	88,4	1139	1069	93,8	962	898	93,3

Примечание: * – в 2020 г. по Российской Федерации – 96,0 %.

Note: * – in 2020 for the Russian Federation – 96.0 %.

Таблица 7/Table 7

Летальность (%) на первом году с момента установления диагноза рака ободочной кишки (C18) в регионах России

Lethality (%) in the first year from the diagnosis of colorectal cancer (C18) in Russian regions

Годы/Years	Центральный ФО/ Central Federal District	Северо-Западный ФО/ Northwest Federal District	Южный ФО/ Southern Federal District	Северо-Кавказский ФО/ North Caucasian FD	Крымский ФО/ Crimean Federal District	Приволжский ФО/ Volga Federal District	Уральский ФО/ Ural Federal District	Сибирский ФО/ Siberian Federal District	ДВФО/FEFD	РФ/RF
2008 г.	32,8	36,5	31,2	–	–	35,8	34,5	35,2	34,3	34,1
2012 г.	27,1	31,6	26,7	26,9	–	32,5	28,5	32,5	31,1	29,6
2016 г.	25,0	24,7	22,4	26,5	32,3	30,1	28,2	28,9	29,1	26,7
2019 г.	21,7	23,6	23,9	20,2	29,8	26,1	25,5	26,5	26,1	24,1
2020 г.	22,0	23,9	23,1	20,9	21,5	23,7	28,3	25,9	25,0	23,6

чественных новообразований умерло 152 247 человек (мужчин – 83 884, женщин – 68 363). Среди всех умерших от злокачественных новообразований на рак ободочной кишки пришлось 6,0 % (у мужчин – 4,6 %, у женщин – 7,8 %). Среднее значение статистического показателя смертности у мужчин – $8,73 \pm 0,12 \text{ ‰}_{0000}$ (2019 г. – $8,72 \pm 0,13 \text{ ‰}_{0000}$) – оказалось выше, чем у женщин, – $6,83 \pm 0,10 \text{ ‰}_{0000}$ (2019 г. – $7,37 \pm 0,53 \text{ ‰}_{0000}$). Динамика смертности при раке ободочной кишки представлена неоднозначными стандартизованными показателями со среднегодовым приростом у мужчин – +0,14 % и убылью у женщин – -0,22 %. На протяжении всего периода исследования число ежегодно умиравших мужчин превышало аналогичные значения у женщин со значительными колебаниями среди ушедших из жизни в отдельные временные отрезки (табл. 1). Наиболее низкие показатели смертности от злокачественных новообразований ободочной

кишки отмечены в Еврейской автономной области ($3,62 \text{ ‰}_{0000}$) и Республике Саха ($5,21 \text{ ‰}_{0000}$), тогда как в Сахалинской области ($10,09 \text{ ‰}_{0000}$) и Хабаровском крае ($8,64 \text{ ‰}_{0000}$) они были выше.

Показатели летальности на первом году с момента постановки диагноза не внушают большого оптимизма, так как только в двух территориальных образованиях Дальневосточного федерального округа они опускались ниже 20 %. На остальных территориях практически каждый 4-й больной уходил из жизни на первом году после установления диагноза рака ободочной кишки. Самые высокие уровни смертности от рака ободочной кишки в течение первого года после постановки диагноза отмечены в Республике Саха (29,7 %) и Хабаровском крае (29,4 %), а наиболее низкие показатели – в Республике Бурятия (17,9 %) и Забайкальском крае (19,4 %). Среди регионов РФ по показателям смертности на первом году после установления

диагноза ЗНО Дальний Восток (25,0 %) выглядит лучше только по сравнению с Сибирским (25,9 %) и Уральским (28,3 %) федеральными округами (табл. 7).

В 2020 г. показатель отношения летальности на первом году с момента постановки диагноза отчетного года и запущенности (IV стадия) предыдущего отчетного года оказался выше единицы у половины территориальных образований ДВФО. Остальные территории также не могут считаться благополучными, так как соотношение, равное 0,80 и выше, относит их к регионам особого внимания.

Обсуждение

В основе успешной борьбы со ЗНО лежат противораковые мероприятия, предусматривающие, в первую очередь, проведение профилактических осмотров населения, которые дают возможность выявлять начальные проявления болезни и формировать группы онкологического риска. Динамика заболеваемости раком ободочной кишки на территории Дальнего Востока в 2008–20 гг. свидетельствует о постоянном росте числа заболевших, что соответствует ситуации в Российской Федерации в целом (рис. 3). В восточных регионах России заболеваемость раком ободочной кишки в исследуемом периоде времени, согласно стандартизованным показателям, снизилась у мужчин (-5,40 %), а у женщин повысилась (+5,95 %). Анализ статистических данных о заболеваемости раком ободочной кишки в 2020 г. показал распределение регионов ДВФО в следующем порядке: Республика Саха (9,9 ‰), Забайкальский (11,64 ‰) и Камчатский (11,90 ‰) края, Еврейская АО (12,16 ‰), Амурская (12,24 ‰) область, Приморский (12,33 ‰) край, Республика Бурятия (12,53 ‰), Магаданская область (13,95 ‰), Хабаровский край (15,45 ‰), Чукотский АО (20,14 ‰), Сахалинская область (20,28 ‰).

Динамика накопления контингентов больных раком ободочной кишки с 2008 г. подтверждает адекватность современных методов лечения. Индекс накопления контингентов претерпел заметные

изменения в количественном отношении (2020 г. – 6,7; 2008 г. – 3,9), что, скорее всего, объясняется постоянной работой над улучшением качества онкологической помощи больным в восточных регионах страны.

Тенденция увеличения до 2020 г. числа больных, выявляемых с I–II стадиями, – 50,2 % (2008 г. – 34,4 %) – нивелировалась небольшим снижением количества запущенных случаев рака ободочной кишки – 27,4 % (2008 г. – 32,8 %), что дает возможность отнести данную патологию к разделу важнейших территориальных проблем. Значительный уровень запущенности, когда каждый четвертый выявляемый больной с ЗНО не подлежит радикальному лечению, является основной причиной высокой летальности на первом году с момента постановки диагноза. В 2020 г. с наименьшими показателями одногодичной смертности были Республика Саха (29,7 %) и Хабаровский край (29,4 %).

Основным и оправдавшим себя инструментом борьбы с запущенностью рака в прежние годы была работа по активному выявлению онкологических больных, проводимая первичными звеньями практического здравоохранения. Анализ показателей активного выявления рака ободочной кишки у жителей Дальнего Востока продемонстрировал, что в 2008 г. в Магаданской области, Еврейской АО, Камчатском крае и Чукотском АО, а в 2012 г. и в Приморском крае вообще не проводились мероприятия в этом направлении. В 2020 г. в Забайкальском крае и Амурской области только у 3,7 % больных рак ободочной кишки был выявлен активно, что совершенно недостаточно для улучшения показателей онкологической помощи. Это свидетельствует о необходимости пристального внимания к данному виду медицинской деятельности как одной из первоочередных задач региональной онкологии.

О качестве данных, полученных от больных раком ободочной кишки, может свидетельствовать только морфологическое подтверждение диагноза. В некоторых территориальных образованиях

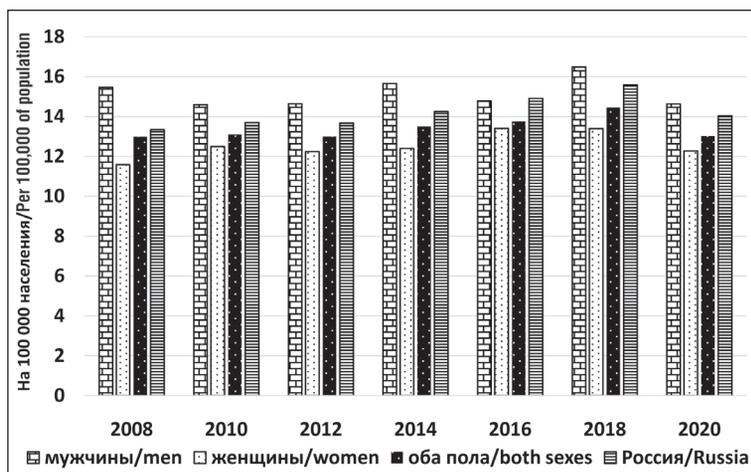


Рис. 3. Заболеваемость населения ДВФО раком ободочной кишки (С.18) (стандартизованный показатель)
Fig. 3. Incidence of colorectal cancer (C.18) in the population of the FEFD (standardized indicator)

ДВФО данный метод диагностики остается не до конца востребованным. В 2020 г. максимальных уровней (100 %) морфологической верификации диагноза удалось добиться в Камчатском и Забайкальском краях и в Магаданской области.

Индекс наблюдаемого накопления контингентов больных является косвенным отражением увеличения числа пациентов, состоящих на учете 5 и более лет, за счет совершенствования методов ранней диагностики и использования более эффективных методов лечения (2020 г. – 52,7 %; РФ – 55,0 %; 2008 г. – 41,9 %). При фактическом росте числа больных этот показатель не может быть признан удовлетворительным в отношении рака ободочной кишки, так как только половина пациентов доживает до пятилетнего срока наблюдения. Обеспечение населения восточных регионов страны достаточным количеством специализированных коек и плановая подготовка квалифицированных врачей-онкологов для первичного звена здравоохранения позволят улучшить качество медицинской помощи данной категории онкологических больных.

Одним из важнейших показателей оценки работы онкологической службы в ДВФО является отношение одногодичной летальности отчетного года к числу запущенных (IV ст.) случаев рака ободочной кишки в предыдущем отчетном году. Минимальное соотношение этих показателей дает возможность проводить параллели между количеством смертей на ранних этапах развития ЗНО и оценкой распространенности заболевания для выявления ошибок в учете онкологических больных, то есть в определении стадии опухоли при первичном обращении за медицинской помощью. Согласно общепринятому стандарту (1,0), в восточных регионах России в 2020 г. данный показатель составлял 0,96 (РФ – 0,90), что отражает реальное состояние организации системы учета первичных случаев ЗНО. Самые низкие результаты зарегистрированы в Сахалинской (0,77) и Амурской (0,79) областях. Данный критерий вызывает серьезную обеспокоенность во всех регионах Дальнего Востока.

Ежегодное увеличение числа умерших от рака ободочной кишки характеризовалось различием в значениях между женским и мужским населением в разные периоды времени с преимуществом в $\approx 1,3$ у последних. Стандартизованные показатели подтверждают нарастающую динамику увеличения смертности у мужчин (+1,83 %), тогда как у женщин они свидетельствуют об ее снижении (-2,90 %) на фоне значительного увеличения абсолютного числа умерших (рис. 4).

Таким образом, проделанная работа подтвердила необходимость проведения систематических исследований во всех регионах ДВФО для сравнения планируемых онкологической службой противораковых мероприятий, с одной стороны, и оценкой их эффективности – с другой.

Заключение

Одним из серьезнейших факторов неблагоприятия в формировании здоровья жителей Дальнего Востока являются злокачественные новообразования с неблагоприятными тенденциями в динамике показателей заболеваемости и смертности на протяжении последних десятилетий. Состояние онкологической помощи больным раком ободочной кишки в 2008–20 г. характеризовалось неоднозначными средними значениями статистических показателей заболеваемости мужского населения восточных регионов России (2020 г. – $15,29 \pm 0,33 \text{ ‰}$; 2019 г. – $15,35 \pm 0,36 \text{ ‰}$), при темпах убыли в -5,47 % (+13,1 % в 2019 г.). У женской части населения ДВФО динамика средних значений статистических показателей заболеваемости в 2020 г. – $12,92 \pm 0,23 \text{ ‰}$ (2019 г. – $12,98 \pm 0,25 \text{ ‰}$) – определялась аналогичными изменениями темпов прироста в +5,95 % (+25,6 % в 2019 г.). Средние уровни статистических показателей заболеваемости ЗНО ободочной кишки у лиц обоего пола в исследуемом периоде времени составили $13,65 \pm 0,25 \text{ ‰}$ (минимально-максимальные колебания цифровых значений у мужчин – от $14,63 \text{ ‰}$ до $17,49 \text{ ‰}$, у женщин – от $11,58 \text{ ‰}$ до $14,55 \text{ ‰}$).

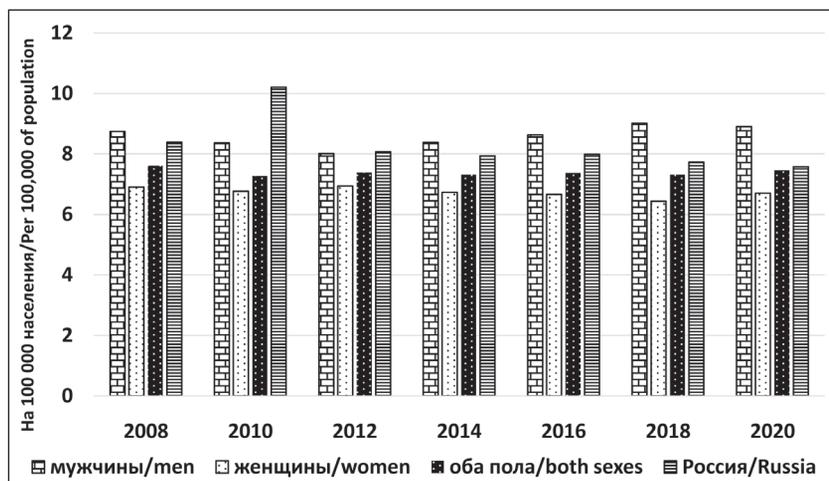


Рис. 4. Смертность населения ДВФО от рака ободочной кишки (С.18) (стандартизованный показатель)

Fig. 4. FEFD population mortality from colorectal cancer (C.18) (standardized rate)

Среднее значение статистического показателя смертности от рака ободочной кишки у мужчин в 2020 г. составило $8,73 \pm 0,12 \text{ ‰}_{0000}$ (2019 г. – $8,72 \pm 0,13 \text{ ‰}_{0000}$), что значительно выше аналогичного показателя для женской популяции – $6,83 \pm 0,10 \text{ ‰}_{0000}$ (2019 г. – $7,37 \pm 0,53 \text{ ‰}_{0000}$). Среднее значение показателей смертности от злокачественных новообразований ободочной кишки у мужчин и женщин составило $7,50 \pm 0,06 \text{ ‰}_{0000}$ (минимально-максимальный разброс цифровых значений $8,01\text{--}9,12 \text{ ‰}_{0000}$ и $6,43\text{--}7,34 \text{ ‰}_{0000}$ соответственно).

Проводимые профилактические мероприятия при массовых обследованиях населения должны быть направлены, в первую очередь, на формирование групп онкологического риска с учетом природных, промышленных факторов, урбанизации и т.д., а не ограничиваться выявлением он-

кологической патологии. Для ранней диагностики необходимо правильно организованное диспансерное наблюдение за больными с предопухолевыми заболеваниями. В группы повышенного риска должны включаться больные с морфологическими изменениями слизистой оболочки кишечника. Знание клинической картины и онкологическая настороженность, использование современных методов диагностики позволят врачу поликлиники в максимально короткие сроки провести обследование для выявления первичной опухоли. Улучшение показателей в борьбе с ЗНО должно сопровождаться укреплением материально-технической базы первичного звена здравоохранения, обеспечением их профессиональными кадрами и внедрением новейших технологий в диагностику и лечение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М., 2006. 208 с. [*Agadzhanyan N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. Actual problems of adaptive, ecological and restorative medicine*. Moscow, 2006. 208 p. (in Russian)].
3. Балашов П.Ю., Старинский В.В., Александрова Л.М. Кадровые ресурсы онкологической службы России. Европейский онкологический журнал. 2014; 3(03): 976. [*Balashov P.Yu., Starinsky V.V., Alexandrova L.M. Human resources of the cancer service of Russia*. European Journal of Oncology. 2014; 3(03): 976. (in Russian)].
4. Higginson J., Muir C.S., Munoz N. Human Cancer. Epidemiology and Environmental Causes. Cambridge: Cambridge University Press. 1999. 577 p.
5. Гордиенко В.П., Логинова О.В. Эпидемиологические аспекты рака ободочной кишки у населения Амурской области. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 1(71): 78–84. [*Gordienko V.P., Loginova O.V. Epidemiological aspects of colorectal cancer in the population of the amur region*. Pacific Medical Journal. 2018; 1(71): 78–84. (in Russian)].
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т.1. Ч. 2. Женева, 1995. 633 с. [*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10-th revision (ICD-10)*]. T.1. Part 2. Geneva, 1995. 633 p. (in Russian)].
7. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии. 2019; 65(4): 510–5. [*Merabishvili V.M. The reliability index of patient registration is the most important criterion for an objective assessment of the activities of the cancer service for all localizations of malignant neoplasms, regardless of the level of mortality of patients*. Problems in Oncology. 2019; 65(4): 510–5. (in Russian)].
8. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона [Internet]. Социальные аспекты здоровья населения. 2014; 37(3). [*Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapagina O.V., Rolko E.M. Major avenues of work for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region* [Internet]. Social aspects of population health. 2014; 37(3). (in Russian)]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang.ru/>
9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Ч. 1. СПб., 2011. 221 с. [*Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for physicians*. Part 1. St. Petersburg, 2011. 221 p. (in Russian)].
10. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М., 2021. 275 с. [*Russia in numbers. 2020: Brief statistical compendium*. Federal State Statistics Service (Rosstat). Moscow, 2021. 275 p. (in Russian)].
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). М., 2009. 255 с. [*Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2009. 255 p. (in Russian)].
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М., 2009. 192 с. [*Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2008*. Moscow, 2009. 192 p. (in Russian)].
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 236 с. [*The status of cancer care for the population of Russia in 2020*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 236 p. (in Russian)].
14. Блохин Н.Н., Напалков Н.П. Развитие онкологии в СССР в 1971–1975 годах. М., 1977. 208 с. [*Blokhin N.N., Napalkov N.P. Development of oncology in the USSR in 1971–1975*. Moscow, 1977. 208 p. (in Russian)].
15. Кулаков Ю.В., Каминский Н.В. Метеогеофизический стресс и пути его преодоления. Владивосток, 2003. 199 с. [*Kulakov Yu.V., Kaminsky N.V. Meteorogeophysical stress and ways of overcoming it*. Vladivostok, 2003. 199 p. (in Russian)].

Поступила/Received 23.12.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 08.08.2022

Принята к публикации/Accepted 29.08.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Виктор Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Благовещенск, Россия). E-mail: gen-45@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9289-8513.

Ильющенок Александр Степанович, старший преподаватель кафедры физики, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Благовещенск, Россия). ORCID: 0000-0002-9058-1245.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гордиенко Виктор Петрович: разработка концепции научной работы, обзор литературных источников по теме исследования, сбор и анализ научных данных, изложение и обсуждение полученных результатов.

Ильющенок Александр Степанович: статистическая обработка полученных данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viktor P. Gordienko, MD, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with a Course of Oncology, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: gen-45@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9289-8513.

Alexander S. Ilyushenok, Senior Lecturer, Department of Physics, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Blagoveshchensk, Russia). ORCID: 0000-0002-9058-1245.

AUTHOR CONTRIBUTION

Viktor P. Gordienko: study conception, data collection and analysis, presentation and discussion of the results.

Alexander S. Ilyushenok: statistical data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Мерабишвили В.М.* Состояние онкологической помощи в России: рак тонкого кишечника (С17). Выживаемость больных, медиана выживаемости, выживаемость больных с учетом локализационной, гистологической структуры и стадии заболевания. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть II. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 17–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-17-23

For citation: *Merabishvili V.M.* The state of cancer care in Russia: cancer of the small intestine (C17). Survival of patients, median survival, survival of patients according to tumor localization, histological pattern and stage of the disease (Population study at the federal district level). Part II. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 17–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-17-23

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: РАК ТОНКОГО КИШЕЧНИКА (С17). ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ, МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИОННОЙ, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА УРОВНЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА). ЧАСТЬ II

В.М. Мерабишвили

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: MVM@niiioncologii.ru

Аннотация

Актуальность. Рак тонкого кишечника (РТК) среди населения различных стран мира, в том числе и в России, встречается редко – 1 случай на 100 000 населения. В 2020 г. в России учтено 1 711 случаев РТК, в том числе 781 среди мужского населения и 930 среди женского. Важно отметить, что, несмотря на снижение общего числа зарегистрированных в России новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), связанных с эпидемией коронавируса, число больных РТК с 2019 по 2020 г. возросло на 68 случаев, или на 4,14 %. В СЗФО РФ в 2020 г. было учтено 216 первичных больных РТК, т.е. на 29 больных больше, чем в предыдущем. **Цель исследования** – впервые в России изучить эффективность деятельности онкологической службы относительно РТК на основе созданной базы данных Популяционного ракового регистра (БД ПРР) СЗФО РФ с расчетами показателей однолетней и пятилетней выживаемости. **Материал и методы.** Для расчета показателей выживаемости больных РТК мы отобрали из базы данных ПРР СЗФО РФ 1 922 больных, учтенных за период с 2000 по 2018 г. Использованы стандартные методы расчета выживаемости по программе Eucosare. **Результаты.** Уровень 1-летней выживаемости больных с 2000 по 2018 г. возрос с 50,0 до 61,1 %, пятилетняя выживаемость практически не изменилась. Относительная 1-летняя выживаемость больных была на 2,0 % выше. Пятилетняя выживаемость по пятилетним когортам свидетельствует в большей мере о дефектах установления стадии заболевания больных РТК, чем об улучшении лечения больных, хотя этот показатель возрос с 31,5 до 32,9 %, улучшение показателя происходит крайне медленно. Исследована детальная структура РТК по четвертому знаку МКБ-10. **Заключение.** Проведенное исследование редкой локализации ЗНО – РТК подтвердило высокий уровень летальности больных данной группы ЗНО, скромные успехи динамики показателей выживаемости больных. Выявлены дефекты в распределении больных по стадиям заболевания, отмечены успехи в регистрации данной группы редких локализаций ЗНО, определены ведущие гистотипы опухолей с расчетами выживаемости больных.

Ключевые слова: рак тонкого кишечника, выживаемость, редкие локализации ЗНО, медиана выживаемости, пятилетняя выживаемость, гистологическая структура, стадия заболевания.

THE STATE OF CANCER CARE IN RUSSIA: CANCER OF THE SMALL INTESTINE (C17). SURVIVAL OF PATIENTS, MEDIAN SURVIVAL, SURVIVAL OF PATIENTS ACCORDING TO TUMOR LOCALIZATION, HISTOLOGICAL PATTERN AND STAGE OF THE DISEASE (POPULATION STUDY AT THE FEDERAL DISTRICT LEVEL). PART II

V.M. Merabishvili

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia,
St. Petersburg, Pesochny village, Russia
68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny village, Russia. E-mail: MVM@nioncologii.ru

Abstract

Background. Small intestine cancer is extremely rare cancer worldwide with an incidence of less than 1.0 per 100,000 population. In 2020, 1,711 cases of small intestine cancer were recorded in Russia, including 781 cases among the male population, and 930 among the female population. It should be noted that in Russia, despite the decrease in the total number of new cancer cases associated with the coronavirus epidemic, the number of patients with small intestine cancer increased by 4.14 % from 2019 to 2020. In the Northwestern Federal District of the Russian Federation, 216 patients with newly diagnosed small intestine cancer were registered in 2020, (29 more patients than in the previous year). **The purpose of the study** was to analyze the efficiency of small intestine cancer care provision based on of the database of the Population Cancer Registry (DB PCR) of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, with an assessment of one- and five-year survival rates. **Material and Methods.** To calculate the survival rates for patients with small intestine cancer, we selected 1922 patients from the database of the PCR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, for the period from 2000 to 2018. Standard methods for calculating survival rates according to the Eurocare program were used. **Results.** The one-year survival rate of small intestine cancer patients increased from 50.0 % to 61.1 % from 2000 to 2018, and the five-year survival rate remained almost unchanged. The relative one-year survival rate of patients was 2.0 % higher. The five-year survival rate for five-year cohorts indicates defects in staging of small intestine cancer rather than an improvement in patient care; although this rate increased from 31.5 to 32.9 %. The histological detail of small intestine cancer according to the ICD-10 was investigated. **Conclusion.** The study confirmed the high mortality rates and modest survival benefits in survival rates in patients with small intestine cancer. Defects in the distribution of patients by disease stages were revealed. The most common histological types of small intestine cancer with calculations of patient survival were identified.

Key words: small intestine cancer, survival, rare localization of malignant tumors, median survival, five-year survival, histological pattern and stages of the disease.

Государственная статистика России (ф. 7) не предусматривает сбор данных для проведения расчетов аналитических показателей относительно рака тонкого кишечника (РТК) из-за малого количества первичных больных на уровне области или края. Такая возможность появилась у нас после создания в 2019 г. Популяционного ракового регистра (ПРР) в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) РФ, с объемом базы данных более 1 млн 350 тыс. наблюдений.

Рак тонкого кишечника относится к редко регистрируемому ЗНО. В России 1 случай РТК встречается на 100 000 населения, 1 случай смерти от этой причины еще реже. Вместе с тем, данная локализация ЗНО относится к группе новообразований с высоким уровнем летальности, величина индекса достоверности учета равна 0,75 (отношение числа

умерших к числу учтенных больных). Методология анализа объективного состояния онкологической службы изложена нами ранее [1–3].

Цель исследования – впервые в России изучить эффективность деятельности онкологической службы относительно РТК на основе созданной базы данных Популяционного ракового регистра (БД ПРР) СЗФО РФ с расчетами показателей одно-летней и пятилетней выживаемости.

Результаты

Важно отметить, что в связи с распространением в 2020 г. эпидемии коронавируса уровень заболеваемости в России за последний год заметно уменьшился. Число учтенных больных ЗНО по сравнению с предыдущим годом снизилось с 640 391 до 556 036, или на 13,2 %. Что касается

РТК, то его частота в России возросла с 1 643 до 1 711 случаев, или на 4,14 %, в СЗФО РФ – со 187 до 216, или на 15,5 %, число умерших тоже возросло в России с 1211 до 1281, или на 5,8, в СЗФО РФ – со 135 до 143, или на 5,9 % [4, 5].

Медиана выживаемости – варианта, находится в середине вариационного ряда и делит его пополам. Медиана – один из важнейших критериев оценки эффективности противораковой борьбы при расчете показателя выживаемости. Для локализаций с высоким уровнем летальности ее величина исчисляется в месяцах (рак печени, поджелудочной железы, желудка, легких и др.). Результаты лечения в ведущих клиниках могут быть значительно выше, но нам важно оценивать эффективность противораковых мероприятий на популяционном уровне для всего населения [2, 3, 6]. Медиана выживаемости при РТК колеблется от 1 до 2,5 лет, а в отдельные годы исчисляется в месяцах, что связано со спецификой отбора больных с различным возрастным составом и состоянием здоровья пациентов.

На международном уровне оценка популяционных данных выживаемости больных ЗНО осуществляется на основе относительной выживаемости. Методологии расчета выживаемости посвящено большое число работ [7–18]. В России, кроме созданного нами ПРР Санкт-Петербурга, а теперь СЗФО РФ, такие расчеты никто не ведет. Большой ошибкой многих главных врачей онкослужбы является выдача за пятилетнюю выживаемость накопленных контингентов больных, состоящих под

наблюдением 5 и более лет, что не соответствует методологии расчета показателя. Необходимо иметь в виду, что по международным стандартам с 2011 г. БД ПРР не могут быть очищены от умерших пациентов в связи с запретом врачам онкодиспансеров и раковых регистров использовать персонализированные данные. Полагаем, что из 3,5 млн накопленных контингентов всех больных ЗНО по России не менее 1,5 млн составляют умершие. В СЗФО РФ мы с директором НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проф. А.М. Беляевым эту проблему решили, обратившись в 2012 г. к губернаторам территорий с просьбой допустить врачей ПРР к базам данных умерших, чтобы не искажать показатели государственной отчетности [6].

Однолетняя наблюдаемая выживаемость больных РТК с 2000 по 2005 г. колебалась в пределах 40–60 %, с 2006 по 2018 г. этот показатель возрос с 50 до 61,1 %, параллельно улучшился учет первичных случаев заболевания. Показатель относительной выживаемости был на 3 % выше. Пятилетняя кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных РТК колебалась в пределах от 20 до 40 % (табл. 1). Учитывая малое число наблюдений, разница в годовых показателях сильно зависит от состава анализируемых годовых когорт больных, которые могут различаться по возрастному составу и состоянию здоровья. Показатели относительной кумулятивной пятилетней выживаемости больных РТК больше на 15 %.

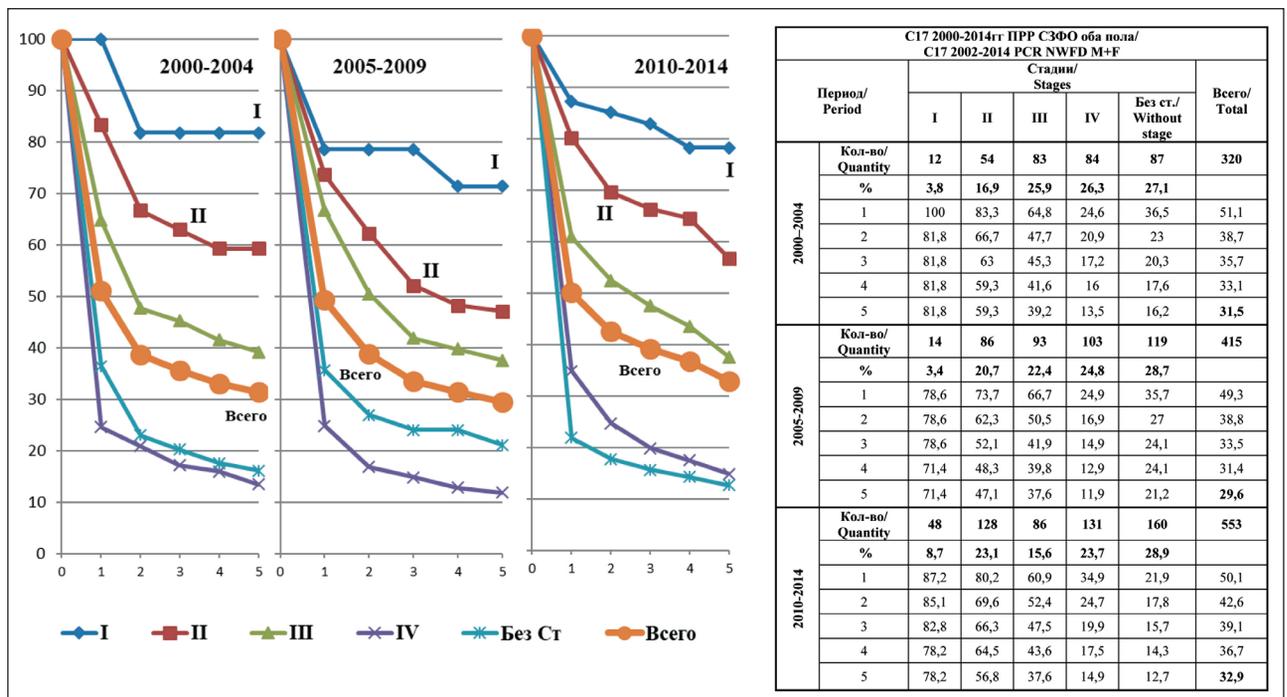


Рис. 1. Наблюдаемая выживаемость больных раком тонкого кишечника (C17) в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания (оба пола). БД ПРР СЗФО РФ

Fig.1. Observed survival of patients with small intestine cancer (C17) in NWFD of RF taking into account the stage of the disease (M+F). DB PCR NWFD of RF

Выживаемость больных с учетом стадии заболевания

На рис. 1 с таблицей представлены расчеты пятилетней выживаемости больных РТК за три периода наблюдения. Всего было отобрано 1 288 случаев РТК за период с 2000 по 2014 г. Расчет пятилетней выживаемости больных ЗНО, учтенных в 2020 г., может быть осуществлен не ранее 2027 г. Полученные данные по трем группам ЗНО свидетельствуют в большей мере о дефектах установления стадии заболевания больных РТК, чем об улучшении лечения, хотя показатель пятилетней выживаемости вырос с 31,5 до 32,9 %. Больные с I и II стадией заболевания погибают в течение пятилетнего периода в значительном количестве, что свидетельствует о завышении онкологами доли ранних стадий заболеваний. Гибель больных с I и II стадией не должна превышать 20–25 %. Анализ БД ПРР СЗФО РФ представляет реальное состояние эффективности проводимого комплекса мер относительно лечения этой группы пациентов. Данные, которые мы представляем, основаны на показателях первичного учета заболевших и дате смерти учтенных больных в БД ПРР, и с этим трудно спорить.

Динамика локализационной и гистологической структуры

В табл. 2 сгруппированы данные двух когорт локализационной структуры и выживаемость больных РТК в СЗФО РФ за периоды 2000–07 гг. и 2008–15 гг. Общее число наблюдений составило 1 433 больных, исчислена динамика одно- и пятилетней выживаемости. Основой детальной группой РТК явилась рубрика С 17.0 – двенадцатиперстная кишка, доля – 33,6 %, пятилетняя выживаемость во второй когорте – 24,0 % [7].

Пятилетняя выживаемость больных с диагнозом рак тощей кишки (С17.1) составила 46,1 %, подвздошной (С17.2) – 41,1 %. Велика доля больных с неуточненным диагнозом РТК – С17.9 с 5-летней выживаемостью – 30,2 %. По остальным детальным локализациям РТК учтено малое количество случаев заболевания. В первой когорте мы смогли исчислить 10-летнюю выживаемость больных РТК, которая составила – 21,5 %.

В табл. 3 представлена гистологическая структура больных РТК, распределенная по тем же двум группам 2000–07 гг. и 2002–15 гг. Основная доля больных с гистологически подтвержденным диагнозом РТК приходится на гистотип М-8140/3 –

Таблица 2/Table 2

Детальная локализационная структура РТК с расчетом показателей наблюдаемой выживаемости больных. БД ПРР СЗФО РФ

Detailed localization structure of small intestine cancer with calculation of patient observed survival rates. DB PCR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

СЗФО С17. Структура/NWFD C17. Structure.

Нозология/ Nosology	2000–2007						2008–2015			
	Абс. число/ Abs. number	%	Выживаемость/Survival			Абс. число/ Abs. number	%	Выживаемость/ Survival		
			1-лет./ 1-year	5-лет./ 5-year	10-лет./ 10-year			1-лет./ 1-year	5-лет./ 5-year	
C17	547		50,3	30,7	21,5	886		51,7	32,0	
Двенадцатиперстная кишка/ Duodenum	.0	204	37,3	43,0	22,0	16,7	298	33,6	43,1	24,0
Тощая кишка/Jejunum	.1	53	9,7	67,9	52,8	39,6	110	12,4	66,4	46,1
Подвздошная кишка/ The Ileum	.2	64	11,7	72,8	43,0	18,0	131	14,8	59,7	41,1
Дивертикула Меккеля/ Meckel 's Diverticula	.3	2	0,4	50,0	50,0	50,0	5	0,6		
Поражения, выходящие за пределы одной и более локализаций/ Lesions extending beyond one or more localizations	.8	17	3,1	39,4	16,7	16,7	16	1,8	65,5	48,5
Неуточненная лока- лизация/ Unspecified localization	.9	207	37,8	46,8	30,4	22,4	326	36,8	50,2	30,2

Гистологическая структура рака тонкого кишечника и наблюдаемая выживаемость больных в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Histological structure of small intestine cancer and observed survival of patients in the Northwestern Federal District of the Russian Federation. DB PCR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

СЗФО С17. Гистологическая структура/NWFD C17. Histological structure									
Гистология/ Histology	Абс. число/ Abs. number	%	2000–2007			2008–2015			
			Выживаемость/ Survival			Выживаемость/ Survival			
			1-летняя	5-летняя	10-летняя	1-летняя	5-летняя	10-летняя	
C17	547		50,3	30,7	21,5	886		51,7	32,0
M-8140/3	143	26,2	57,4	28,4	18,9	216	24,4	54,7	32,0
M-8240/3	49	9,0	87,8	77,6	57,0	84	9,5	82,1	64,6
M-8890/3	50	9,1	82,0	59,6	38,7	23	2,6	86,7	54,7
M-8246/3	3	0,5	66,7	33,3	33,3	34	3,8	93,8	61,6
M-8000/3	12	2,2	50,0	33,3	16,7	26	2,9	60,8	22,1

Примечание: М-8140/3 – аденокарцинома, БДУ (без дополнительного уточнения); М-8240/3 – карциноид, БДУ; М-8246/3 – нейроэндокринный рак, БДУ; М-8000/3 – новообразование, злокачественное; М-8890/3 – лейомиосаркома, БДУ.

Note: M-8140/3 – adenocarcinoma, WFC (without further clarification); M-8240/3 – carcinoid, WFC; M-8246/3 – neuroendocrine cancer, WFC; M-8000/3 – malignant tumors; M-8890/3 – leiomyosarcoma, WFC.

аденокарцинома БДУ с уровнем пятилетней выживаемости – 32,0 %, как для всех ЗНО этой группы (С17). Карциноид БДУ (М-8240/3) находится на втором месте с более высокой пятилетней выживаемостью больных – 64,6 %. Лейомиосаркома (М-8890/3) занимает третье место. Мы посчитали возможным исчислить 5-летнюю выживаемость, которая составила от 33,3 до 61,6 %. По остальным гистотипам было мизерное число наблюдений. Важно отметить, что гистотип М-8000/3 – новообразование злокачественное, т.е. фактически гистотип опухоли не определен, – составляет относительно небольшой удельный вес – менее 3 %.

Заключение

Проведенное исследование редкой локализации ЗНО – РТК подтвердило высокий уровень летальности больных данной группы, скромные успехи динамики показателей выживаемости. Выявлены дефекты в распределении больных по стадиям заболевания, отмечены успехи в регистрации данной группы редких локализаций ЗНО, определены ведущие гистотипы опухолей с расчетами выживаемости больных. Введение в государственную отчетность формы № 7 отдельной строкой с 2011 г. данных РТК заметно улучшило учет данной патологии. Только за период с 2011 до 2020 г. число первичных случаев РТК в России возросло с 1 149 до 1 281, или на 11,1 % [4, 5].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабিশвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 1. СПб., 2011. 330 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 1. St. Petersburg, 2011. 330 p. (in Russian)].
2. Мерабিশвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 2. СПб., 2011. 408 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 2. St. Petersburg, 2011. 330 p. (in Russian)].
3. Мерабিশвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Ч. 1. СПб., 2011. 221 с. [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for physicians. Part 1. St. Petersburg, 2011. 221 p. (in Russian)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 214 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 214 p. (in Russian)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
6. Мерабিশвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация.

Пособие для врачей. Вып. 4. СПб., 2018. 444 с. [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, cohorts, survival of patients). Express information. A guide for doctors. Issue 4. St. Petersburg, 2018. 444 p. (in Russian)].

7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т.1. Ч. 2. Женева, 1995. 633 с. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10-th revision (ICD-10). T. 1. Part 2. Geneva, 1995. 633 p. (in Russian)].
8. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л., 1982. 24 с. [Berezkin D.P. Methods for studying the survival of cancer patients. Guidelines. Leningrad, 1982. 24 p. (in Russian)].
9. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных. Вопросы онкологии. 1982. (8): 10–3. [Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods for studying the survival of cancer patients. Problems in Oncology. 1982. (8): 10–3. (in Russian)].
10. Berrino F, Capocaccia R, Coleman M.P., Esteve J, Gatta G., Hakulinen T, Micheli M., Sant M., Verdecchia V. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO-CARE-2 study. IARC Sci Publ. 1999; (151): 1–572.
11. Sant M., Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M., Carli P.M., Faivre J, Grosclaude P, Hédelin G, Matsuda T, Möller H., Möller T, Verdecchia A., Capocaccia R, Gatta G., Micheli A., Santaquilani M,

Roazzi P, Lisi D.; *EUROCARE Working Group*. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol*. 2003; 14(5): 61-118. doi: 10.1093/annonc/mdg754.

12. Berrino F, Sant M, Verdecchia V, Capocaccia R, Hakulinen T, Estève J. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE Study. *IARC Sci Publ*. 1995; (132).

13. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R.; *EUROCARE Working Group*. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45(6): 931-91. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.

14. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez M.J., Sant M., Santaquilani M., Stiller C, Tavilla A., Trama A., Visser O., Peris-Bonet R.; *EUROCARE Working Group*. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1): 35-47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.

15. Резникова Т.В. Оценка выживаемости онкологических больных по данным районного популяционного ракового регистра. Актуальные вопросы онкологии. СПб., 1996; 48-9. [Reznikova T.V.

Evaluation of the survival of cancer patients according to the district population cancer registry. Topical issues of oncology. St. Petersburg, 1996; 48-9. (in Russian)].

16. Яковлев А.Ю., Кадырова И.О., Цибульский В.М., Ржонсницкая Л.П. Автоматизированный непараметрический анализ данных о выживаемости онкологических больных. Л., 1985. 10 с. [Yakovlev A.Yu., Kadyrova I.O., Tsibulsky V.M., Rzhonsnitskaya L.P. Automated non-parametric analysis of data on the survival of cancer patients. Leningrad, 1985. 10 p. (in Russian)].

17. Parkin D.M., Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. *Analysis of survival*. IARC Sci Publ. 1991; (95): 159-76.

18. Аарелейд Т.П. Расчет показателей выживаемости больных раком молочной железы в Эстонской ССР за 1968-1981 гг. Вопросы онкологии. 1986. 32(12): 8-12. [Aareleid T.P. Calculation of survival rates for patients with breast cancer in the Estonian SSR for 1968-1981. *Problems in Oncology*. 1986. 32(12): 8-12. (in Russian)].

Поступила/Received 25.04.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 08.07.2022

Принята к публикации/Accepted 25.07.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного федерального округа России, руководитель ППП СЗФО РФ, заведующий научной лабораторией онкологической статистики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mvm@niioncologii.ru. ORCID: 0000-0002-1521-455X.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Vakhtang M. Merabishvili, MD, Professor, Head of Laboratory of Cancer Statistics, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia; Chairman of the Scientific and Methodological Council for the Development of Information Systems of the Cancer Service of the North-Western Federal District of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: mvm@niioncologii.ru. ORCID: 0000-0002-1521-455X.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33
УДК: 616.831-006-073.756.8

Для цитирования: Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Изучение диагностической эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым радиофармацевтическим лекарственным препаратом ^{99m}Tc Тс-1-ТИО-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 24–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33
For citation: Zeltchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Rybina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choynzonov E.L. Study of the diagnostic efficiency of single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc Тс-1-THIO-D-glucose in visualization of brain tumors. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 24–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33

ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С НОВЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ^{99m}Tc Тс-1-ТИО-D- ГЛЮКОЗА В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, А.Н. Рыбина, А.И. Рябова,
В.И. Чернов, Е.Л. Чойнзонов**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить возможность применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с радиофармацевтическим препаратом ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. **Материал и методы.** В исследование включены 70 пациентов с диагнозом злокачественная опухоль головного мозга Grade II–IV, а также 10 пациентов с доброкачественными объемными образованиями головного мозга. Контрольную группу составили 20 пациентов, которые на момент исследования не имели патологических изменений головного мозга. Всем пациентам выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в дозе 500 МБк. Радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза готовился непосредственно в отделении радионуклидной диагностики в соответствии с разработанной инструкцией. В поле зрения детекторов гамма-камеры попадали голова и шея пациента, осуществлялась запись 32 проекций в матрицу 256×256 пикселей без аппаратного увеличения. Использовались низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения. **Результаты.** В группе пациентов с верифицированным диагнозом злокачественная опухоль головного мозга визуализировать опухолевую ткань при ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза удалось во всех случаях. Как правило, при исследовании опухоль визуализировалась в виде зоны повышенного накопления препарата различной интенсивности, формы и размеров. В группе пациентов с доброкачественной патологией головного мозга было отмечено, что при ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза радиофармацевтический лекарственный препарат не накапливается в доброкачественных объемных образованиях и неизменном веществе головного мозга. Отмечается физиологическое накопление ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в мягких тканях апоневротического шлема, сосудистой оболочке мозга, слизистых оболочках носовой полости и пазухах костей черепа. Выявленные при ОФЭКТ патологические изменения головного мозга подтверждались данными магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. **Заключение.** Выполненное исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. По данным исследования, чувствительность, специфичность и точность однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга составила 93–100, 65–100, 95–100 % соответственно. Полученные данные позволяют предположить, что внедрение ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в качестве дополнительного метода диагностики злокачественных опухолей головного мозга может расширить доступность методов ядерной медицины для данной группы пациентов и повысить качество онкологической помощи.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радиофармпрепараты, производные глюкозы, технеций-99m, опухоли головного мозга.

STUDY OF THE DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH ^{99m}Tc Тс-1-THIO-D-GLUCOSE IN VISUALIZATION OF BRAIN TUMORS

R.V. Zeltchan, A.A. Medvedeva, O.D. Bragina, A.N. Rybina, A.I. Ryabova, V.I. Chernov, E.L. Choynzonov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate the feasibility of using single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose in the detection of brain tumor malignancy. **Material and Methods.** The study included 70 patients diagnosed with grade II–IV malignant brain tumors and 10 patients with benign brain tumors. The control group consisted of 20 patients who had no pathological changes in the brain at the time of diagnosis. All patients underwent single-photon emission computed tomography of the brain 40 minutes after intravenous injection of ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose at a dose of 500 MBq. The ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose radiopharmaceutical was prepared directly in the nuclear medicine department in strict accordance with the instructions. The head and neck of the patient fell into the field of view of the detectors of the gamma camera, 32 projections were recorded in a matrix of 256×256 pixels without hardware magnification. High-resolution low-energy collimators were used. **Results.** In patients with verified diagnosis of malignant brain tumors, SPECT with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose correctly visualized tumors in all cases. The tumor was visualized as a zone of increased accumulation of ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose of varying intensity and size. However, benign brain lesions did not show ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose uptake. Physiological accumulation of ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose was observed in soft tissues of the aponeurotic helmet, the choroid of the brain, the mucous membranes of the nasal cavity, and the sinuses of the skull bones. Pathological changes in the brain revealed by SPECT were confirmed by MRI with contrast enhancement. **Conclusion.** The study demonstrated a high efficiency of SPECT with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose in visualization of malignant brain tumors. The sensitivity, specificity and accuracy of SPECT with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose in the imaging of malignant brain tumors were 93–100 %, 65–100 %, 95–100 %, respectively. The data obtained suggest that ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose SPECT as an additional method for the detection of malignant brain tumors can increase access to radionuclides for this group of patients and improve the quality of cancer care.

Key words: nuclear medicine imaging, radiopharmaceuticals, glucose derivatives, technetium-99m, brain tumors.

Введение

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) в структуре онкологической заболеваемости составляют 2 %. Ежегодно в России регистрируется около 32 100 новых случаев заболевания опухолями ЦНС [1]. Наряду с этим в отчете CBTRUS (The Central Brain Tumor Registry of the United State – Центральный реестр опухолей головного мозга США), являющемся крупнейшим популяционным реестром, ориентированным исключительно на первичные опухоли центральной

нервной системы, говорится, что показатель заболеваемости опухолями ЦНС составляет 23,4 на 100 тыс. населения [2]. Злокачественными являются 30,2 % опухолей ЦНС, в 14,6 % случаев они представлены глиобластомой головного мозга, которая составляет 48,3 % от всех первичных злокачественных опухолей ЦНС. Показатель смертности при злокачественных опухолях ЦНС в среднем равен 4,42 на 100 тыс. населения. В развитых странах 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями головного мозга не превышает 35,8 %. Самые низкие

показатели 5-летней выживаемости при злокачественных новообразованиях ЦНС наблюдаются в возрастной группе ≥ 40 лет – 21,3 %.

Основными методами лучевой диагностики опухолей головного мозга являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и спиральная компьютерная томография (СКТ). Следует отметить, что, несмотря на применение различных современных методик, позволяющих косвенно судить об уровне метаболизма опухоли, МРТ и СКТ, в первую очередь, остаются методами точной анатомо-топографической визуализации опухолей различных локализаций [3, 4]. Гораздо больший интерес с позиции изучения метаболических процессов в опухоли и окружающих тканях представляют методы ядерной медицины и молекулярной визуализации [5–7]. Основными методами ядерной медицины являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Особое значение методы ядерной медицины имеют в диагностике злокачественных опухолей головного мозга. Лидерство в последние годы принадлежит ПЭТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) [8–10]. Несмотря на доказанную высокую диагностическую эффективность ПЭТ с различными препаратами, широкое применение метода по-прежнему ограничено из-за высокой стоимости оборудования, диагностической процедуры и сложного цикла изготовления циклотронных РФЛП.

Следует отметить, что такой метод ядерной медицины, как ОФЭКТ, сегодня значительно доступнее, чем ПЭТ, как в мире, так и в нашей стране [11, 12]. Наиболее часто используемым радионуклидом для ОФЭКТ является ^{99m}Tc . В литературе представлены исследования по успешному применению ОФЭКТ для диагностики злокачественных новообразований различной локализации [13]. При этом идут непрерывный поиск и разработка новых радиофармацевтических лекарственных препаратов для визуализации новообразований. В свою очередь, главным достоинством РФЛП на основе производных глюкозы, меченных ^{99m}Tc , является то, что визуализация опухолевой ткани с их применением может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностического исследования. Использование РФЛП на основе производных глюкозы, меченных ^{99m}Tc , позволяет на молекулярном уровне изучать биохимические процессы, протекающие в организме, за счет включения производных глюкозы в нормальные и патологические метаболические процессы и получать информацию, по уникальности и достоверности не уступающую ПЭТ-исследованиям [14, 15]. Таким образом, на современном этапе развития ядерной медицины и онкологии представляется весьма

актуальным внедрение в клиническую практику эффективного, доступного и относительно недорогого радиофармацевтического препарата на основе производного глюкозы, меченного ^{99m}Tc , для молекулярной визуализации злокачественных опухолей головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с учеными Томского политехнического университета в рамках ФЦП «Фарма-2020» был разработан принципиально новый радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченного технецием-99m производного глюкозы [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза [14, 15]. При доклинических исследованиях препарата *in vivo* отмечено, что после однократного внутривенного введения [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер и не накапливается в неизменном головном мозге [16]. Результаты, полученные при изучении фармакокинетики препарата, позволили выдвинуть гипотезу о потенциальной возможности эффективного применения ОФЭКТ с [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза в диагностике злокачественных новообразований головного мозга, поскольку онкогенез таких образований, как правило, сопровождается нарушением целостности гематоэнцефалического барьера.

Цель исследования – изучение диагностической эффективности ОФЭКТ с [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга.

Материал и методы

Исследование проводилось согласно положениям Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств» и приказу Минздрава России № 211н от 27.04.2015 «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 7 от 24.04.2017). В исследование включены 70 пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга, а также 10 пациентов с доброкачественными интракраниальными объемными образованиями, из них у 5 больных по данным МРТ диагностирована киста головного мозга, у 5 – менингиома. Контрольную группу составили 20 человек, которые на момент исследования не имели патологических изменений головного мозга по данным стандартных методов обследования. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование. Критериями исключения из исследования явились тяжелое соматическое состояние, не позволяющее провести диагностическую процедуру, беременность и лактация, клаустрофобия, а также отказ от участия в исследовании. Медиана возраста

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов с диагнозом злокачественная опухоль головного мозга по возрастному и половому признаку

Distribution of patients diagnosed with malignant brain tumors by age and gender

Параметр/Parameter	Количество пациентов/Number of patients
Возрастные группы по ВОЗ, лет/Age groups according to WHO, years	
Молодой возраст: 18–44 лет/Young age: 18–44 years	23 (32,8 %)
Средний возраст: 45–59 лет/Average age: 45–59 years	25 (35,7 %)
Пожилой возраст: 60–74 лет/Elderly age: 60–74 years	22 (31,5 %)
Пол/Gender	
Мужчины/Male	41 (58,6 %)
Женщины/Female	29 (41,4 %)
Всего/Total	70 (100 %)

Таблица 2/Table 2

Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли головного мозга по данным исследования операционного материала

Distribution of patients by the histological type of brain tumor

Гистотип опухоли/Histological type	Количество пациентов/Number of patients
Глиобластома/Glioblastoma	34 (48,6 %)
Диффузная астроцитома/Diffuse astrocytoma	16 (22,9 %)
Анапластическая астроцитома/Anaplastic astrocytoma	13 (18,6 %)
Анапластическая олигодендроглиома/Anaplastic oligodendroglioma	2 (2,9 %)
Глиосаркома/Gliosarcoma	1 (1,4 %)
Олигодендроглиома/ Oligodendroglioma	1 (1,4 %)
Медуллобластома/Medulloblastoma	1 (1,4 %)
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома/Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	1 (1,4 %)
Атипичная менингиома/Atypical meningioma	1 (1,4 %)
Всего/Total	70 (100 %)

пациентов, включенных в исследование, – 57 лет, интерквартильный размах – 50–62 года. Гендерное распределение: 41 (58,6 %) мужчина и 29 (41,4 %) женщин (табл. 1). По данным гистологического исследования операционного материала в большинстве случаев опухоль головного мозга была представлена глиобластомой – 34 (48,6 %) наблюдения. Диффузная астроцитома выявлена у 16 (22,9 %), анапластическая астроцитома – у 13 (18,6 %), анапластическая олигодендроглиома – у 2 (2,9 %) пациентов. Единичные случаи (по 1,4 %) приходились на глиосаркому, олигодендроглиому, медуллобластому, атипичную менингиому, анапластическую плеоморфную ксантоастроцитому (табл. 2). Согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2016 г., у 36 (51,4 %) пациентов степень злокачественности опухоли была верифицирована как Grade IV, у 16 (22,9 %) – Grade III, у 18 (25,7 %) – Grade II.

Всем пациентам выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография с [^{99m}Tc] Tc-1-тио-D-глюкоза через 40 мин после однократного внутривенного введения препарата. РФЛП

[^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза готовили в условиях отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед введением согласно разработанной инструкции и с соблюдением всех мер безопасности, асептики и антисептики. Контроль качества готового препарата оценивался методом тонкослойной хроматографии с использованием радиометра активности радионуклидов для тонкослойной и бумажной хроматографии ГаммаСкан-02А (Амплитуда, Россия). Показатели радиохимической чистоты готового препарата составили 98 ± 0,88 %. Препарат вводился внутривенно в дозе 500 МБк. Исследование выполнялось на двухдетекторной гамма-камере E.SAM180 (Siemens, Германия) в положении пациента «лежа на спине». Использовались коллиматоры высокого пространственного разрешения для энергии 140 кэВ, производилась запись 32 проекций по 30 с на одну проекцию в матрицу 256×256 пикселей, аппаратное увеличение не использовалось. При постпроцессинговой обработке с использованием специализированного программного пакета E.Soft (Siemens, Германия) получали

трехмерное изображение исследуемой области с последующей автоматической реконструкцией классических сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. При анализе результатов ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза головного мозга полученные томосцинтиграммы оценивались визуально. Патологическими считались любые асимметричные участки гиперфиксации РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в проекции структур головного мозга и его оболочек. Визуальная оценка результатов осуществлялась двумя независимыми врачами-радиологами высшей категории, и при полном совпадении мнений экспертов о наличии участков патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в проекции головного мозга формулировалось заключение о наличии злокачественной опухоли головного мозга. Кроме визуальной оценки для анализа интенсивности накопления радиофармацевтического препарата в опухоли применялась полуколичественная шкала от 0 до 3, где 0 – полное отсутствие накопления; 1 – накопление ниже, чем в тканях апоневротического шлема; 2 – накопление по интенсивности соответствует накоплению в тканях апоневротического шлема; 3 – накопление в опухоли выше, чем в тканях апоневротического шлема.

Диагностическая эффективность ОФЭКТ головного мозга с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза рассчитывалась по стандартным критериям ВОЗ (Женева, 1992), оценивались чувствительность, специфичность и точность метода. Учитывая численность исследуемых групп, при оценке диагностической эффективности проводился анализ мощности полученных показателей для установления их истинных значений. Для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 12 (StatSoft Inc.). Для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана $Me [Q1-Q3]$.

Результаты

При изучении диагностической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга на первом этапе продемонстрировано полное отсутствие накопления препарата [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в проекции головного мозга у лиц контрольной группы без патологии головного мозга (рис. 1).

В основной группе пациентов с диагнозом злокачественная опухоль головного мозга при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза опухолевая ткань визуализировалась во всех случаях. Чувствительность ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга, по нашим данным, составила 100 % (95 % ДИ 93–100). У всех пациентов опухоль головного мозга при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза визуализировалась в виде зоны гиперфиксации препарата на фоне

полного отсутствия накопления в неизменной ткани головного мозга (рис. 2–4). При визуальной оценке результатов исследования обращали на себя внимание вариабельность размеров зоны патологического накопления препарата в опухоли головного мозга, интенсивность и однородность включения РФЛП в опухоли. Следует отметить, что при визуальном анализе результатов ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза у пациентов с различной степенью злокачественности опухолей головного мозга (Grade II–IV) в большинстве случаев накопление препарата в опухолях Grade II было ниже, чем в опухолях Grade III–IV. Также выявлено, что при наличии признаков смещения срединных структур мозга или внутричерепной гипертензии по данным клинично-инструментального обследования при ОФЭКТ отмечалось слабоинтенсивное, диффузное накопление препарата [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в ликворной системе головного мозга. При этом степень аккумуляции препарата в желудочках мозга не затрудняла визуализацию опухоли и не влияла на качество получаемого изображения.

Представленные результаты ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза головного мозга полностью подтверждались данными МРТ с контрастным усилением. При этом размеры и геометрия области патологического накопления РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в большинстве случаев совпадали с данными МРТ с минимальной погрешностью (рис. 5).

При выраженной неоднородности опухолевого узла, например при кистозно-солидных опухолях, установлено, что [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза активно накапливается в солидном компоненте опухоли и практически не аккумулируется в кистозном, накапливаясь лишь по периферии новообразования. При небольших размерах опухоли у 6 (8,6 %) из 70 пациентов объем новообразования по данным МРТ составлял менее 3 см³, нам также удалось визуализировать опухолевую ткань при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза. Визуально интенсивность и размер зоны патологического накопления РФЛП в таких случаях были ниже, чем при опухолях головного мозга с объемом опухоли более 3 см³. Минимальный объем новообразования, при наличии которого удалось получить истинно положительный результат при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза, составил 0,9 см³. Визуализация опухолей головного мозга таких небольших размеров возможна в силу высокой чувствительности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза с выраженным метаболическим характером накопления препарата в опухоли и с помощью применения современных алгоритмов реконструкции и получения диагностической информации.

Для определения специфичности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в диагностике злокачественных опухолей головного мозга в

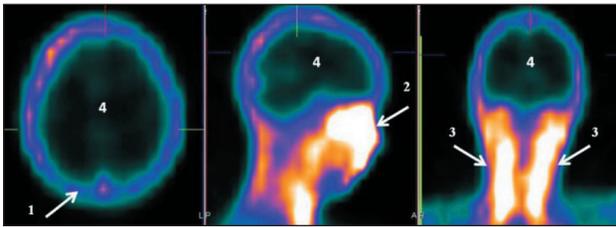


Рис. 1. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза пациента контрольной группы без патологии головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Визуализируется накопление $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции мягких тканей апоневротического шлема (1), слизистых оболочек носовой и ротовой полости (2), крупных сосудов боковой поверхности шеи (3). В проекции интактного головного мозга накопление $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза отсутствует (4)
 Fig. 1. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose of a patient of the control group without brain lesion 40 min after intravenous injection of the radiopharmaceutical. The accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the soft tissues of the aponeurotic helmet (1), mucous membranes of the nasal and oral cavity (2), large vessels of the lateral surface of the neck (3). No $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose uptake is observed in the projection of the intact brain (4)

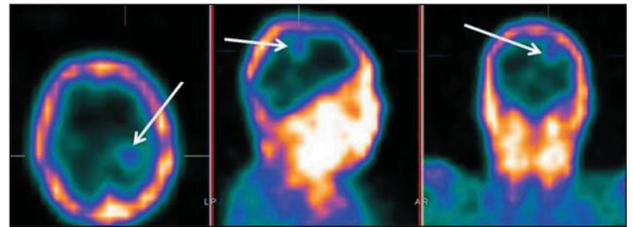


Рис. 2. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Диффузная астроцитоза левой теменной доли Grade II. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли левой теменной доли (1)
 Fig. 2. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after intravenous injection of the radiopharmaceutical. Diffuse astrocytoma of the left parietal lobe (Grade II). The pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the left parietal lobe (1)

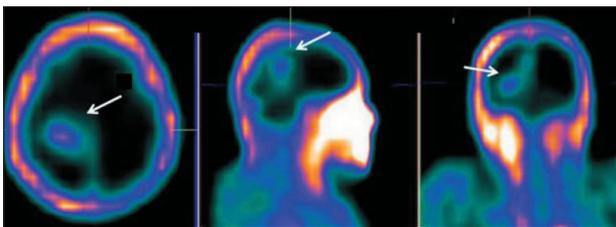


Рис. 3. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Анапластическая астроцитоза правой височной доли, Grade III. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли правой височной доли (1)
 Fig. 3. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after intravenous injection of the radiopharmaceutical. Anaplastic astrocytoma of the right temporal lobe (Grade III). The pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the right temporal lobe (1)

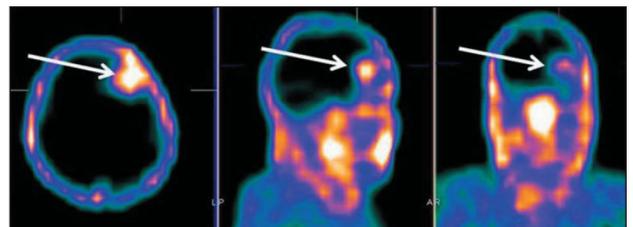


Рис. 4. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Глиобластома лобной доли слева, Grade IV. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли левой лобной доли (1)
 Fig. 4. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after injection of the radiopharmaceutical. Left frontal lobe glioblastoma (Grade IV). The pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the left frontal lobe (1)

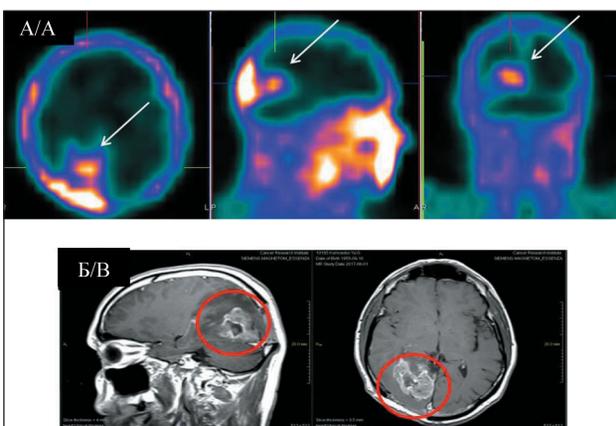


Рис. 5. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата (А) и МРТ (Б). Ds.: Анапластическая астроцитоза правой затылочной доли, Grade III. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли затылочной доли справа (стрелка). Сцинтиграфические размеры опухоли составили 40×35×30 мм. Данные ОФЭКТ (А) подтверждаются данными МРТ (Б) (зона интереса выделена кругом). Размеры опухоли по данным МРТ составили 42×37×33 мм
 Fig. 5. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after intravenous injection (A) and MRI (B). Ds.: Анапластическая астроцитоза правой затылочной доли, Grade III. The focus of pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the occipital lobe on the right (arrow). Tumor size according to SPECT is 40×35×30 mm. SPECT data (A) are confirmed by MRI data (B) (the area of interest is circled). The size of the tumor according to MRI is 42×37×33 mm

Показатели диагностической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга Grade II–IV

Parameters of the diagnostic efficiency of SPECT with [^{99m}Tc]Tc-1-thio-D-glucose in the imaging of Grade II–IV brain tumors

Диагностическая эффективность/ Diagnostic efficiency	Чувствительность (ДИ 95%)/ Sensitivity (CI 95%)	Специфичность (ДИ 95%)/ Specificity (CI 95%)	Точность (ДИ 95%)/ Accuracy (CI 95%)
Значение/Value	100 % (93–100 %)	100 % (65–100 %)	100 % (95–100 %)
Интенсивность накопления [^{99m} Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухоли по шкале от 0 до 3/ Intensity of accumulation of [^{99m} Tc]Tc-1-thio-D-glucose in the tumor on a scale from 0 to 3	1	2	3
Количество пациентов/ Number of patients	18 (25,7 %)	16 (22,9 %)	36 (51,4 %)

исследование были включены 10 пациентов с доброкачественными объемными образованиями головного мозга, характер которых подтвержден многолетним МРТ-контролем. При ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза через 40 мин после внутривенного введения у пациентов указанной группы накопления препарата в проекции головного мозга не наблюдалось. При исследовании визуализировались мягкие ткани апоневротического шлема и шеи, накопление препарата в проекции слизистых оболочек носовой и ротовой полости, различные группы слюнных желез, попавших в зону исследования. Полученные результаты свидетельствуют о высокой специфичности (100 % (95 % ДИ 65–100)) ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. На основании полученных данных рассчитаны показатели точности метода в диагностике злокачественных опухолей головного мозга Grade II–IV, которые составили 100 % (95 % ДИ 95–100).

При визуальной оценке интенсивности накопления радиофармпрепарата в опухоли по предложенной шкале от 0 до 3 были выявлены следующие различия (табл. 3). В группе пациентов с доброкачественными интракраниальными образованиями и в контрольной группе накопление препарата в проекции головного мозга отсутствовало, что соответствует показателю 0. В 36 (51,4 %) случаях интенсивность накопления препарата в опухоли визуально была выше накопления в тканях апоневротического шлема и соответствовала показателю 3. У 18 (25,7 %) пациентов интенсивность накопления [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухоли соответствовала показателю 1 и была ниже накопления в тканях апоневротического шлема. В 16 (22,9 %) случаях интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухоли визуально не отличалась

от накопления в тканях апоневротического шлема, что соответствовало показателю 2.

Обсуждение

Результаты исследования убедительно свидетельствуют об эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга Grade II–IV. Важной особенностью РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза является отсутствие физиологического накопления препарата в ткани интактного мозга, что выгодно отличает данный препарат от его ближайшего аналога [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозы, применяемого при ПЭТ-диагностике опухолей. Прежде всего, это связано с тем, что [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза, в отличие от [¹⁸F]-ФДГ, представляет собой тетрасахарид, размеры молекулы которого не позволяют проникать через ненарушенный гематоэнцефалический барьер. Как известно, в процессе онкогенеза злокачественных опухолей головного мозга происходит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера или повышение его проницаемости, что обеспечивает поступление препарата [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза при наличии опухолевого поражения. При этом в экспериментальных исследованиях в культуре злокачественных тканей был продемонстрирован специфический метаболический характер накопления [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухолевой клетке посредством работы специфического переносчика глюкозы GLUT1 [18]. Как уже было отмечено, РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза не накапливается в объемных образованиях головного мозга доброкачественной природы, поэтому ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза может рассматриваться в качестве дополнительного метода динамического контроля пациентов с такими образованиями. Кроме того,

при полуколичественной оценке интенсивности накопления [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухоли были выявлены существенные различия. Возможно, это связано с гистологическим типом опухоли или со степенью ее злокачественности, изучение выявленных особенностей, вероятнее всего, станет предметом последующих исследований.

Современные методы лучевой диагностики в большинстве случаев позволяют выявить первичную опухоль головного мозга, оценить распространенность процесса и определить степень метаболической активности опухолевой ткани [19]. Гораздо больше трудностей возникает при оценке эффективности лечения опухолей головного мозга. Не всегда удается высказаться однозначно при дифференциальной диагностике псевдопрогрессии и истинного опухолевого роста, у пролеченных пациентов на первый план выходят проблемы динамического наблюдения и раннего выявления рецидива на фоне посттерапевтических изменений [20]. Указанные проблемы послужат направлением будущих исследований по изучению клинической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза при злокачественных опухолях головного мозга. Также представляются перспективными сравнительные исследования диагностических возможностей ОФЭКТ с [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза и передового на данный момент метода в нейронологии – ПЭТ с мечеными аминокислотами. В настоящее время однофотонная эмиссионная компьютерная томография стала рассматриваться

как достаточно перспективный метод ядерной медицины, поскольку возможности современных ОФЭКТ-сканеров позволяют детально визуализировать минимальные патологические изменения в тканях. Синтез и разработка инновационных радиофармацевтических препаратов для ОФЭКТ повышают конкурентоспособность метода и значительно расширяют его возможности в диагностике злокачественных опухолей различной локализации. Следует отметить более высокую доступность ОФЭКТ для населения нашей страны по сравнению с ПЭТ, что также положительно скажется на клиническом внедрении ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. Чувствительность, специфичность и точность метода в визуализации опухолей головного мозга Grade II–IV составили 100 % (95 % ДИ 93–100); 100 % (95 % ДИ 65–100); 100 % (95 % ДИ 95–100) соответственно. Результаты исследования позволяют рекомендовать клиническое применение ОФЭКТ РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в качестве дополнительного метода метаболической визуализации злокачественных объемных новообразований головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 250 p. (in Russian)].
2. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.* 2019; 21(5): 1–100. doi: 10.1093/neuonc/noz150.
3. Суркова П.В., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Величко С.А., Чижевская С.Ю., Зельчан Р.В. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки. *Сибирский онкологический журнал.* 2011; 2: 39–44. [Surkova P.V., Frolova I.G., Chojzonzon E.L., Cheremisina O.V., Velichko S.A., Chizhevskaja S.Ju., Zel'chan R.V. Potentials of spiral computed tomography in assessment of efficacy of preoperative chemotherapy in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. *Siberian Journal of Oncology.* 2011; 2: 39–44. (in Russian)].
4. Chen L., Wang H., Zeng H., Zhang Y., Ma X., Evaluation of CT-based radiomics signature and nomogram as prognostic markers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2020; 20(1): 28. doi: 10.1186/s40644-020-00310-5.
5. Туцкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2010; 25(4–1): 92–5. [Tuckaja A.A., Chernov V.I., Slonimskaja E.M., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V. ^{99m}Tc -MIBI mammoscintigraphy in breast cancer diagnosis. *Siberian Medical Journal.* 2010; 25(4–1): 92–5. (in Russian)].
6. Galdiks N., Langen K.J., Holy R., Pinkawa M., Stoffels G., Nolte K.W., Kaiser H.J., Filss C.P., Fink G.R., Coenen H.H., Eble M.J., Piroth M.D. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med.* 2012; 53(7): 1048–57. doi: 10.2967/jnumed.111.098590.
7. Zhang J., Traylor K.S., Mountz J.M. PET and SPECT Imaging of Brain Tumors. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020; 41(6): 530–40. doi: 10.1053/j.sult.2020.08.007.
8. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(4): 615–35. doi: 10.1007/s00259-012-2295-5.
9. He Q., Zhang L., Zhang B., Shi X., Yi C., Zhang X. Diagnostic accuracy of 13N-ammonia PET, 11C-methionine PET and 18F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 332. doi: 10.1186/s12885-019-5560-1.
10. Borja A.J., Hancin E.C., Raynor W.Y., Ayubcha C., Detchou D.K., Werner T.J., Revheim M.E., Alavi A. A Critical Review of PET Tracers Used for Brain Tumor Imaging. *PET Clin.* 2021; 16(2): 219–31. doi: 10.1016/j.cpet.2020.12.004.
11. Pauleit D., Floeth F., Tellmann L., Hamacher K., Hautzel H., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J Nucl Med.* 2004; 45(3): 374–81.
12. Sadaghiani M.S., Sheikhbahaei S., Rowe S.P., Pomper M.G., Solnes L.B. Cellular and Molecular Imaging with SPECT and PET in Brain Tumors. *Radiol Clin North Am.* 2021; 59(3): 363–75. doi: 10.1016/j.rcl.2021.01.005.
13. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T., Widhalm G., Fueger B., Chang J., Zhu Z., Marosi C., Haug A., Hacker M., Li S. The prognostic value of [123I]-vascular endothelial growth factor ([123I]-VEGF) in glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(13): 2396–2403. doi: 10.1007/s00259-018-4088-y.
14. Stasyuk E., Skuridin V., Rogov A., Zelchan R., Sadkin V., Varlamova N., Nesterov E. ^{99m}Tc -labeled monosaccharide kits: development methods and quality control. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 5121. doi: 10.1038/s41598-020-61707-7.
15. Dapuerto R., Aguiar R.B., Moreno M., Machado C.M., Marques F.L., Gambini J.P., Chammas R., Cabral P., Porcal W. Technetium glucose

complexes as potential cancer imaging agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015; 25(19): 4254–9. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.098.

16. *Rogov A.S., Chojnzonov E.L., Chernov V.I., Nesterov E.A., Ilyina E.A., Varlamova N.V., Zelychan R.V., Sadkin V.L., Bragina O.D., Larionova L.A., Medvedeva A.A., Stasyuk E.S., Skuridin V.S., Sinilkin I.G.* Состав и способ получения реагента для радионуклидной диагностики на основе меченной технецием-99m 1-тио-D-глюкозы. Патент РФ № 2644744. Опубл. 13.02.2018. [*Rogov A.S., Chojnzonov E.L., Chernov V.I., Nesterov E.A., Ilyina E.A., Varlamova N.V., Zelychan R.V., Sadkin V.L., Bragina O.D., Larionova L.A., Medvedeva A.A., Stasyuk E.S., Skuridin V.S., Sinilkin I.G.* Composition and method for obtaining a reagent for radionuclide diagnostics based on 1-thio-D-glucose labeled with technetium-99m. The patent of the Russian Federation № 2644744. 13.02.2018. (in Russian)].

17. *Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Ilyina E., Larionova L., Skuridin V.* Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. AIP Conference Proceedings. 2016. doi: 10.1063/1.4960291.

18. *Seidensticker M., Ulrich G., Muehlberg F.L., Pethe A., Grosser O.S., Steffen I.G., Stiebler M., Goldschmidt J., Smalla K.H., Seidensticker R., Ricke J., Amthauer H., Mohnike K.* Tumor cell uptake of 99mTc-labeled 1-thio-β-D-glucose and 5-thio-D-glucose in comparison with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in vitro: kinetics, dependencies, blockage and cell compartment of accumulation. *Mol Imaging Biol*. 2014; 16(2): 189–98. doi: 10.1007/s11307-013-0690-3.

19. *Overcast W.B., Davis K.M., Ho C.Y., Hutchins G.D., Green M.A., Graner B.D., Veronesi M.C.* Advanced imaging techniques for neuro-oncologic tumor diagnosis, with an emphasis on PET-MRI imaging of malignant brain tumors. *Curr Oncol Rep*. 2021; 23(3): 34. doi: 10.1007/s11912-021-01020-2.

20. *Puranik A.D., Rangarajan V., Dev I.D., Jain Y., Purandare N.C., Sahu A., Choudhary A., Gupta T., Chatterjee A., Moiyadi A., Shetty P., Sridhar E., Sahay A., Patil V.M., Shah S., Agrawal A.* Brain FET PET tumor-to-white matter ratio to differentiate recurrence from post-treatment changes in high-grade gliomas. *J Neuroimaging*. 2021; 31(6): 1211–8. doi: 10.1111/jon.12914.

Поступила/Received 17.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 25.07.2022

Принята к публикации/Accepted 08.07.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зельчан Роман Владимирович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

Медведева Анна Александровна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 9110-1730.

Брагина Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918.

Рыбина Анастасия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 4210-2711.

Рябова Анастасия Игоревна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 3128-2940.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зельчан Роман Владимирович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, оформление.

Медведева Анна Александровна, набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Брагина Ольга Дмитриевна: набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Рыбина Анастасия Николаевна: набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Рябова Анастасия Игоревна: набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Чернов Владимир Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович: 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

Roman V. Zelchan, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru.

Anna A. Medvedeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Olga D. Bragina, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia N. Rybina, MD, PhD, Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia I. Ryabova, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Evgeny L. Choinzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Roman V. Zelchan: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Anna A. Medvedeva: data collection and interpretation, analysis of research results.

Olga D. Bragina: data collection and interpretation, analysis of research results.

Anastasia N. Rybina: data collection and interpretation, analysis of research results.

Anastasia I. Ryabova: a set of clinical material, the formation of study groups, analysis of research results.

Vladimir I. Chernov: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Evgeny L. Choinzonov: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Гарбуков Е.Ю., Брагина О.Д., Здерева Е.А., Усынин Е.А., Литвяков Н.В. Прогностическая и предиктивная значимость явления потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров в опухоли молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 34–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-34-43

For citation: Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Garbukov E.Yu., Bragina O.D., Zdereva E.A., Usynin E.A., Litvyakov N.V. Predictive and prognostic significance of loss of heterozygosity in ABC transporter genes in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 34–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-34-43

PREDICTIVE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LOSS OF HETEROZYGOSITY IN ABC TRANSPORTER GENES IN BREAST CANCER

M.M. Tsyganov¹, M.K. Ibragimova^{1,2}, E.Yu. Garbukov¹, O.D. Bragina¹,
E.A. Zdereva¹, E.A. Usynin¹, N.V. Litvyakov¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: TsyganovMM@yandex.ru¹

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

ABC-transporter family genes have been well studied and their involvement in the development of drug resistance has been assessed. The presence of aberrant conditions in these genes can affect the treatment and prognosis of the disease. Loss of heterozygosity (LOH) is one of these conditions; it is a common event in cancer development. Therefore, **the aim of this study** was to investigate the relationship between LOH in ABC transporter genes in breast cancer and response to chemotherapy and disease prognosis. **Material and Methods.** A total of 130 breast cancer patients were included in the study. Microarray analysis was performed on Affymetrix CytoScan™ HD Array high-density DNA chips to assess LOH status. Chromosome Analysis Suite 4.1 software (Affymetrix, USA) was used to process microarray results. **Results.** Forty-nine ABC transporter genes were evaluated for LOH. The frequency of LOH ranged from 6.9 % to 90 %. An association analysis identified two genes: *ABCG5* and *ABCG8*, in which the presence of LOH was associated with a lack of objective response to neoadjuvant chemotherapy. The presence of LOH in the *ABCA5*, *ABCA6*, *ABCA8*, *ABCA9*, *ABCA10* and *ABCC3* genes was associated with high rates of metastasis-free survival (log-rank test, $p < 0.04$). **Conclusion.** The presence of loss of heterozygosity in the ABC transporter genes was found to have no significant effect on the response to chemotherapy. However, a high prognostic potential of *ABCA* family genes was found.

Key words: breast cancer, loss of heterozygosity, efficacy of neoadjuvant chemotherapy, metastasis-free survival, prognosis.

ПРЕДИКТИВНАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЯВЛЕНИЯ ПОТЕРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ В ГЕНАХ ABC-ТРАНСПОРТЕРОВ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.М. Цыганов¹, М.К. Ибрагимова^{1,2}, Е.Ю. Гарбуков¹, О.Д. Брагина¹,
Е.А. Здерева¹, Е.А. Усынин¹, Н.В. Литвяков¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5. E-mail: TsyganovMM@yandex.ru¹

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36²

Аннотация

Гены семейства ABC-транспортеров хорошо изучены, оценено их влияние на формирование лекарственной устойчивости. Показано, что наличие аберрантных состояний в этих генах может влиять на лечение и прогноз заболевания. Одним из таких состояний является потеря гетерозиготности (LOH), которая часто встречается в опухолевых клетках. **Цель исследования** – изучение связи потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров в опухоли молочной железы с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания. **Материал и методы.** В исследование было включено 130 больных раком молочной железы. Для оценки статуса LOH был проведен микрочиповый анализ на ДНК-чипах высокой плотности Affymetrix CytoScan™ HD Array. Для обработки результатов микрочипов использовалось программное обеспечение Chromosome Analysis Suite 4.1 (Affymetrix, USA). **Результаты.** На предмет потери гетерозиготности было оценено 49 генов ABC-транспортеров. Частота LOH варьировала от 6,9 до 90 %. Ассоциативный анализ выявил два гена *ABCG5* и *ABCG8*, наличие потери гетерозиготности в которых было связано с отсутствием объективного ответа на неoadъювантную химиотерапию. Наличие LOH в генах *ABCA5*, *ABCA6*, *ABCA8*, *ABCA9*, *ABCA10* и *ABCC3* было связано с более высокими показателями безметастатической выживаемости (log-rank test, $p < 0,04$). **Выводы.** Было установлено, что наличие потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров не оказывает значительного влияния на эффективность химиотерапии. Однако был показан высокий прогностический потенциал генов семейства ABCA.

Ключевые слова: рак молочной железы, явление потери гетерозиготности, эффективность неoadъювантной химиотерапии, безметастатическая выживаемость, прогноз.

Introduction

ABC transporter family genes are currently well studied, and their impact on chemotherapy response and disease prognosis in various types of cancer has been evaluated [1–3]. Our previous studies have shown that ectopic expression, as well as the presence of chromosomal aberrations in the chromosomal loci, where these genes are localized, affects the response to chemotherapy in breast cancer patients [1, 4, 5].

However, one of the most effective ways to study malignant tumors at the molecular genetic level is the analysis of genomic loci imbalance, a situation in which the normal ratio of alleles changes due to the loss or increase in copies of one of them [6]. The imbalance sites, first, contain candidate genes involved in the development of the disease and, second, may themselves be molecular markers [7]. A particular case of allelic imbalance is loss of heterozygote (LOH), in which there is a loss (structural or functional) of one of the alleles of a heterozygous genotype and a decrease in detectable frequencies of heterozygous genotypes compared to genomic DNA. Loss of heterozygosity at certain chromosomal sites is a structural aberration often found in tumor cells, which can be caused by deletion of certain chromosomal regions, aberrant mitotic recombination, etc. [8]. However, the effect of LOH on treatment outcomes is highly controversial. It was demonstrated that LOH on chromosome 18p11.32 containing *TYMS* in metastatic colorectal cancer cells changed the genotype of the tumor cells and resulted in a different response to 5-fluorouracil-based therapy [9]. In breast cancer (BC), the main focus of research is the study of allelic imbalance in biomarkers, such as *ERBB2* (*HER2*) [10], *BRCA1* and *BRCA2* [11]. In a study on allelic imbalance and LOH in breast cancer, the authors examined genes, such as *EGFR*, *TERT*, *TP53*, *CASP8*, *PARP2*, *GATA3*, and *BRCA1*

[12]. Studies on LOH of ABC transporter genes are virtually non-existent. There are only sporadic studies on this issue. The association between breast cancer risk and the frequency of the G allele 538G > A (Gly180Arg) and the *ABCC11* gene, was studied. It was found that the frequency of the G allele was higher in breast cancer patients than in healthy individuals in the control group. The odds ratio of developing breast cancer for the genotypes (G/G+G/A) was 1.63 ($p=0.026$), indicating that the G allele in *ABCC11* was associated with the risk of developing breast cancer [13]. A mediated effect of LOH on *ABCBI* expression was also found. The presence of sites of LOH in the *ABCBI* gene with amplification of this gene function is the main, if not the only, mechanism of *ABCBI* overexpression in *Candida albicans* strains [14]. We also found that regions with significant LOH frequency included 2p25.3, 2p21, 2p15~p16.1, 2q23.3, and 16q12.1. It is worth noting that ABC genes such as *ABCC11* and *ABCC12* are localized in the 16q12.1 region [15].

However, LOH in the ABC transporter genes has hardly been studied, and the effect of heterozygosity loss in these genes on the response to chemotherapy and disease prognosis has not been assessed. Thus, **the aim of this study** was to investigate the relationship between LOH of ABC transporter genes in breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy and metastasis-free survival.

Material and Methods

The study involved 130 patients with stage IIA–IIB breast cancer. The median age of the patients was 48 years (range, 27–68) (Table 1). The retrospective study included 90 patients. In accordance with «Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26–28, 2003, Philadelphia,

Table 1/Таблица 1

Clinical and pathological characteristics of breast cancer patients
Клинико-патологическая характеристика больных раком молочной железы

Clinical and pathological parameter/Клинико-патологический параметр		Number of patients/ Количество пациентов
Age, years/Возраст, лет	≤45	56 (43.1 %)
	> 45	74 (56.9 %)
Menstrual status/ Менструальный статус	Premenopause/Пременопауза	71 (54.6 %)
	Postmenopause/Постменопауза	59 (45.4 %)
Tumor size/ Размер опухоли	T1	17 (13.1 %)
	T2	97 (74.6 %)
	T3	7 (5.4 %)
	T4	9 (6.9 %)
Lymphogenous metastasis/ Лимфогенное метастазирование	N0	53 (40.8 %)
	N1	58 (44.6 %)
	N2	8 (6.2 %)
	N3	11 (8.5 %)
Molecular subtype/ Молекулярный подтип	Luminal B/Люминальный B	94 (72.3 %)
	Triple negative/Трипл-негативный	23 (17.7 %)
	HER2-positive/HER2-позитивный	13 (10.0 %)
Histological form/ Гистологическая форма	Unicentric/Моноцентричный	67 (51.5 %)
	Multicentric/Мультицентричный	63 (48.5 %)
NAC regimens/Схема НХТ	CAX	28 (21.5 %)
	AC	45 (34.6 %)
	Taxotere	26 (20.0 %)
	ACT/AT	16 (12.3 %)
	CP	15 (11.5 %)
NAC response/Эффект НХТ	Progression/Прогрессирование	9 (6.9 %)
	Stabilization/Стабилизация	32 (24.6 %)
	Partial regression/Частичная регрессия	76 (58.5 %)
	Complete regression/Полная регрессия	13 (10.0 %)

Table 2/Таблица 2

Correlation of the presence loss of heterozygosity sites in ABC transporter genes at the level of expressed tendency

Связь наличия участков потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров на уровне выраженной тенденции

Genes/Гены	Effect of NAC/Эффект НХТ				p-level
	Complete and partial regression/ Полная и частичная регрессия		Stabilization and progression/ Стабилизация и прогрессирование		
	LOH	n	LOH	n	
ABCA11P	28 (31.5 %)	61 (68.5 %)	7 (17.1 %)	34 (82.9 %)	0.09
ABCB1	25 (28.1 %)	64 (71.9 %)	3 (7.3 %)	38 (92.7 %)	0.07
ABCB4	25 (28.1 %)	64 (71.9 %)	3 (7.3 %)	38 (92.7 %)	0.07
ABCB8	14 (15.7 %)	75 (84.3 %)	2 (4.9 %)	39 (95.1 %)	0.09
ABCF2	14 (15.7 %)	75 (84.3 %)	2 (4.9 %)	39 (95.1 %)	0.09

Pennsylvania» [16] all patients received 2–8 courses of neoadjuvant chemotherapy: AC (doxorubicin (60 mg/m² intravenously on the 1st day), cyclophosphamide (600 mg/m² intravenously on the 1st day)), CAX (cyclophosphamide (100 mg/m² intravenously on the 1st-14th days), doxorubicin (30 mg/m² intravenously on the 1st and 8th days), xeloda (2000 mg/m² intravenously on the 1st–14th days, by mouth)), ACT/AT (doxorubicin (60 mg/m² intravenously on the 1st day), cyclophosphamide (600 mg/m² intravenously on the 1st day), (100 mg/m² hourly infusion per day)), CP (cyclophosphamide (600mg/m² 1st day), cisplatin (100 mg/m² – 1st day)).

We analyzed biopsy tumor samples before treatment (~10 mm³ volume) and 3–5 weeks after the last course of neoadjuvant chemotherapy (~60–70 mm³ volume). Tumor samples were placed in an RNAlater solution (Ambion, USA) and stored at –80°C (after a 24-hour incubation at +4° C) for further DNA isolation.

DNA extraction. DNA was isolated from 130 samples of tumor tissue using the QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). DNA concentration and purity of isolation were evaluated on a NanoDrop-2000 spectrophotometer (Thermo Scientific, USA) (from 50 to 190 ng/μl, A₂₆₀/A₂₈₀=2.05–2.20; A₂₆₀/A₂₃₀=1.95–2.20). DNA integrity was assessed by capillary electrophoresis on a TapeStation instrument (Agilent Technologies, USA); DNA fragments had a mass of more than 60 kbp.

Microarray analysis. Microarray analysis was performed on high density microarrays (DNA chips) of Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array to determine the loss of heterozygosity. Sample preparation, hybridization, and scanning procedures were performed according to the manufacturer’s protocol on an Affymetrix GeneChip® Scanner 3000 7G system (Affymetrix, USA). To process the results

of microchipping, we used the Chromosome Analysis Suite 4.0 program (Affymetrix, USA) for detection of loss of heterozygosity.

Statistical methods. Statistical analysis was performed using the Statistica 8.0 software package (StatSoft Inc., USA). The survival probability was calculated using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used to compare the significance of differences between groups in terms of survival. Frequency comparisons were based on two-tailed Fisher’s test and/or Chi-square test.

Results

The frequency of LOH in the ABC transporter genes was estimated (Fig. 1, Supplement 1 Table 1). It was found that the highest frequency of LOH (over 50 %) was observed in genes: *ABCC11* (90.0 %), *ABCC12* (90.0 %), *ABCB7* (69.2 %), *ABCD1* (67.7 %), and *ABCD2* (53.8 %), (Supplement 1, Table 1). The genes: *ABCC9* (9.2 %), *ABCD3* (9.2 %), *ABCB5* (8.5 %), *ABCA7* (7.7 %), *ABCG1* (7.7 %), and *ABCA13* (6.9 %) had the lowest frequency of LOH.

Analysis of the association of the presence of LOH in 49 ABC-transporter genes with the response to neoadjuvant chemotherapy showed that the frequency of LOH in *ABCG5* and *ABCG8* genes was significantly higher in patients with tumor stabilization and progression (26.8 %, 11/41 cases) compared to that in patients with objective response to treatment (5.6 %, 5/89 cases), p=0.001 (Fig. 2).

The presence of LOH in *ABCA11P*, *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCB8*, and *ABCF2* genes demonstrated a tendency towards increase in the frequency of tumor response to neoadjuvant chemotherapy (Table 2).

The frequency of LOH in *ABCA11P*, *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCB8*, and *ABCF2* genes was 3–4 times higher in patients with complete and partial regression.

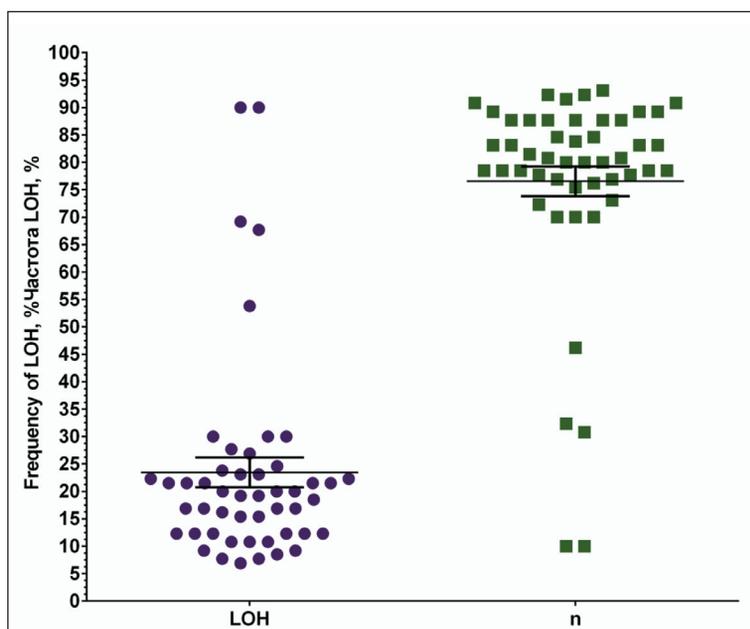


Fig. 1. Variation in the frequency of loss of heterozygosity sites in ABC transporter genes
Рис. 1. Разброс частоты встречаемости участков потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров

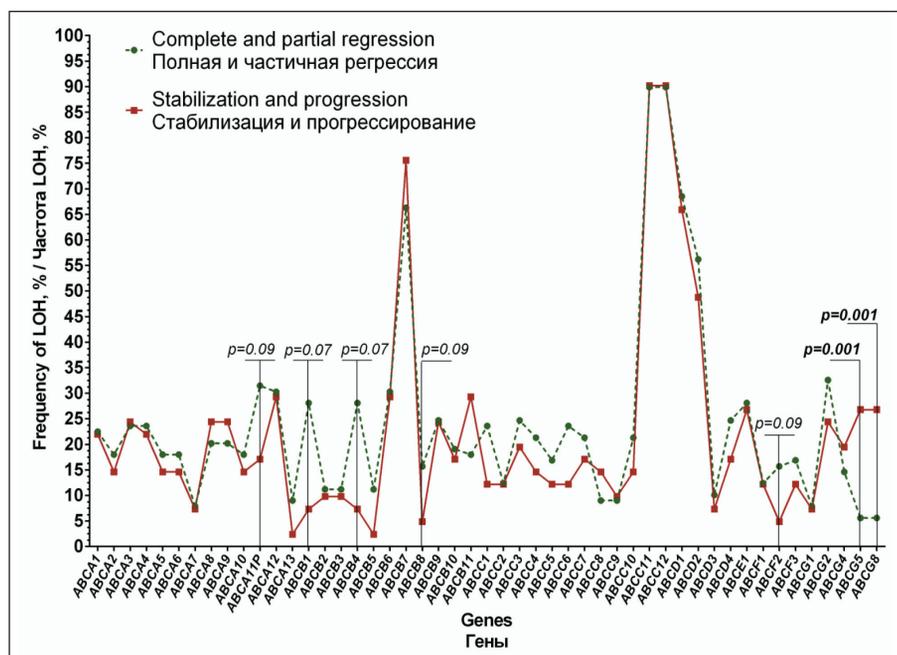


Fig. 2. Frequency of LOH in ABC-transporter genes with respect to the response to neoadjuvant chemotherapy
 Рис. 2. Частота встречаемости участков потери гетерозиготности генов ABC-транспортеров в зависимости от эффекта неoadjuvantной химиотерапии

Analysis of metastasis-free survival rates with respect to the presence of LOH is shown in Figure 3. In the total group of 130 patients examined, distant metastases developed in 37 (29 %) patients within 4-130 days after diagnosis.

The 5-year MFS rate in patients with the presence of LOH in the *ABCA5*, *ABCA6*, and *ABCA10* genes was 95 % versus 67.5 % in the group of patients without the presence of LOH (log-rank test $p=0.007$). For the *ABCA8* and *ABCA9* genes, this rate was 96 % versus 66 % (log-rank test $p=0.008$). For the *ABCC3* gene, we also showed statistically significant differences in survival rates between patients with and without LOH (log-rank test $p=0.04$).

No statistically significant association with treatment efficacy and disease prognosis was found for the remaining ABC-transporter genes.

Discussion

The phenomenon of LOH occurs when a tumor cell initially heterozygous for a certain locus loses one of its two alleles at that locus, either by simple deletion of one allele or by deletion of one allele accompanied by duplication of the remaining allele [17].

There are no available data on the effect of LOH in ABC-transporter genes on the functional component, as well as on the response to chemotherapy and disease prognosis. Nevertheless, it has been shown that the presence of polymorphisms in the *ABCG2* gene correlates with severe myelosuppression induced by the irinotecan, while the presence of polymorphisms in the *ABCG1* and *ABCC5* genes correlate with gastrointestinal toxicity [18].

In our study, we observed the highest frequency of LOH in genes, such as: *ABCC11*, *ABCC12*, *ABCB7*, *ABCD1*, and *ABCD2*. However, the presence of LOH

in the *ABCG5* and *ABCG8* genes is associated with the effect of LOH. According to the literature data, genes *ABCG5* and *ABCG8* function as semitransporters and form a heterodimeric complex, which is reflected in the functioning of these genes [19].

ABCB1 is the most extensively investigated gene in terms of mutations. The missense variant (rs2032582) and synonymous substitution (rs1045642) have been shown to be associated with the risk of adverse reactions during fluoropyrimidine therapy [20], as well as the high toxicity of taxanes [21] and anthracyclines [22]. The results of the meta-analysis indicate associations between the *ABCB1* G2677T/A polymorphism and the risk of breast cancer and the effect on treatment, with an overall comparison across four genetic models (heterozygous model: OR=1.01, 95 % CI=0.92–1.09, $p=0.90$; homozygous model: OR=1.01, 95 % CI=0.65–1.55, $p=0.97$; recessive model: OR=1.06, 95 % CI=0.75–1.50, $p=0.76$; dominant model: OR=0.98, 95 % CI=0.77–1.24, $p=0.85$) [23]. The *ABCB1* G1199 T/A (rs2229109) polymorphism was found to have no effect on overall and recurrence-free survival in breast cancer patients [24]. Despite the fact that the effect of LOH in the *ABCF2* gene on the response to NAC is shown only at the level of a marked trend, the authors report that *ABCF2* plays a role in mediating drug resistance induced by cisplatin [25]. In addition, Seborova K. et al. showed that the best effectiveness of chemotherapy and high rates of progression free survival occurred in patients with ovarian cancer with loss of function of *ABCF1*, *ABCF2* and *ABCF3* genes [26].

According to our data, the presence of LOH predominantly in the *ABCA* family is associated with metastasis-free survival rates. This is consistent with the literature data: the presence of a deletion

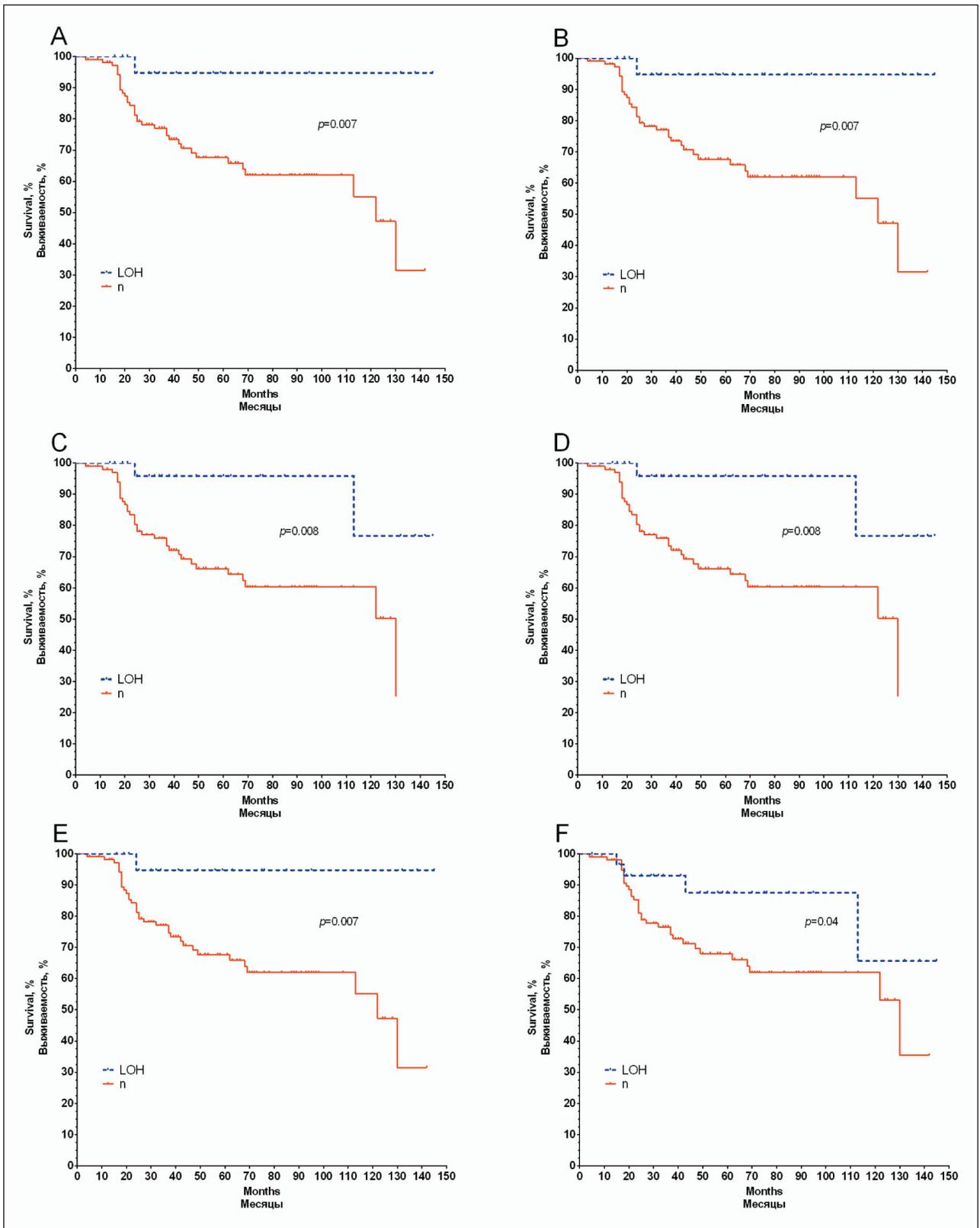


Fig. 3. Metastatic-free survival curves of breast cancer patients as a function of the presence of loss of heterozygosity sites in the *ABCA5* (A), *ABCA6* (B), *ABCA8* (C), *ABCA9* (D), *ABCA10* (E), *ABCC3* (F) genes
 Рис. 3. Показатели безметастатической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от наличия участков потери гетерозиготности в генах *ABCA5* (A), *ABCA6* (B), *ABCA8* (C), *ABCA9* (D), *ABCA10* (E), *ABCC3* (F)

Frequency of loss of heterozygosity in ABC transporter genes in breast tumors

Частота потери гетерозиготности в генах транспортера ABC в опухолях молочной железы

Genes/ Гены	Chromosome locus/ Хромосомный локус	Frequency of loss of heterozygosity/ Частота потери гетерозиготности	
		LOH	n
<i>ABCA1</i>	9q31.1	29 (22.3 %)	101 (77.7 %)
<i>ABCA2</i>	9q34.3	22 (16.9 %)	108 (83.1 %)
<i>ABCA3</i>	16p13.3	31 (23.8 %)	99 (76.2 %)
<i>ABCA4</i>	1p22.1	30 (23.1 %)	100 (76.9 %)
<i>ABCA5</i>	17q24.3	22 (16.9 %)	108 (83.1 %)
<i>ABCA6</i>	17q24.2	22 (16.9 %)	108 (83.1 %)
<i>ABCA7</i>	19p13.3	10 (7.7 %)	120 (92.3 %)
<i>ABCA8</i>	17q24.2	28 (21.5 %)	102 (78.5 %)
<i>ABCA9</i>	17q24.2	28 (21.5 %)	102 (78.5 %)
<i>ABCA10</i>	17q24.3	22 (16.9 %)	108 (83.1 %)
<i>ABCA11P</i>	4p16.3	35 (26.9 %)	95 (73.1 %)
<i>ABCA12</i>	2q35	39 (30.0 %)	91 (70.0 %)
<i>ABCA13</i>	7p12.3	9 (6.9 %)	121 (93.1 %)
<i>ABCB1</i>	7q21.12	28 (21.5 %)	102 (78.5 %)
<i>ABCB2</i>	6p21.32	14 (10.8 %)	116 (89.2 %)
<i>ABCB3</i>	6p21.32	14 (10.8 %)	116 (89.2 %)
<i>ABCB4</i>	7q21.12	28 (21.5 %)	102 (78.5 %)
<i>ABCB5</i>	7p21.1	11 (8.5 %)	119 (91.5 %)
<i>ABCB6</i>	2q35	39 (30.0 %)	91 (70.0 %)
<i>ABCB7</i>	Xq13.3	90 (69.2 %)	40 (30.8 %)
<i>ABCB8</i>	7q36.1	16 (12.3 %)	114 (87.7 %)
<i>ABCB9</i>	12q24.31	32 (24.6 %)	98 (75.4 %)
<i>ABCB10</i>	1q42.13	24 (18.5 %)	106 (81.5 %)
<i>ABCB11</i>	2q31.1	28 (21.5 %)	102 (78.5 %)
<i>ABCC1</i>	16p13.11	26 (20.0 %)	104 (80.0 %)
<i>ABCC2</i>	10q24.2	16 (12.3 %)	114 (87.7 %)
<i>ABCC3</i>	17q21.33	30 (23.1 %)	100 (76.9 %)
<i>ABCC4</i>	13q32.1	25 (19.2 %)	105 (80.8 %)
<i>ABCC5</i>	3q27.1	20 (15.4 %)	110 (84.6 %)
<i>ABCC6</i>	16p13.11	26 (20.0 %)	104 (80.0 %)
<i>ABCC7</i>	7q31.2	26 (20.0 %)	104 (80.0 %)
<i>ABCC8</i>	11p15.1	14 (10.8 %)	116 (89.2 %)
<i>ABCC9</i>	12p12.1	12 (9.2 %)	118 (90.8 %)
<i>ABCC10</i>	6p21.1	25 (19.2 %)	105 (80.8 %)
<i>ABCC11</i>	16q12.1	117 (90.0 %)	13 (10.0 %)
<i>ABCC12</i>	16q12.1	117 (90.0 %)	13 (10.0 %)
<i>ABCD1</i>	Xq28	88 (67.7 %)	42 (32.3 %)
<i>ABCD2</i>	12q12	70 (53.8 %)	60 (46.2 %)
<i>ABCD3</i>	1p21.3	12 (9.2 %)	118 (90.8 %)
<i>ABCD4</i>	14q24.3	29 (22.3 %)	101 (77.7 %)
<i>ABCE1</i>	4q31.21	36 (27.7 %)	94 (72.3 %)
<i>ABCF1</i>	6p21.33	16 (12.3 %)	114 (87.7 %)
<i>ABCF2</i>	7q36.1	16 (12.3 %)	114 (87.7 %)
<i>ABCF3</i>	3q27.1	20 (15.4 %)	110 (84.6 %)
<i>ABCG1</i>	21q22.3	10 (7.7 %)	120 (92.3 %)
<i>ABCG2</i>	4q22.1	39 (30.0 %)	91 (70.0 %)
<i>ABCG4</i>	11q23.3	21 (16.2 %)	109 (83.8 %)
<i>ABCG5</i>	2p21	16 (12.3 %)	114 (87.7 %)
<i>ABCG8</i>	2p21	16 (12.3 %)	114 (87.7 %)

in the *ABCA7* gene (rs9282562) has been found to be associated with lower recurrence-free survival in patients with breast cancer [27]. This may be due to the fact that the loss of functional activity of *ABCA7* inhibits migration, cell proliferation and invasion of tumor cells [28].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Gaptulbarova K.A., Tsydenova I.A., Dolgasheva D.S., Garbukov E.Y., Frolova A.A., Slonimskaya E.M., Litvyakov N.V. DNA Copy Number Aberrations and Expression of ABC Transporter Genes in Breast Tumour: Correlation with the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of the Disease. *Pharmaceutics*. 2022; 14(5): 948. doi: 10.3390/pharmaceutics14050948.
2. He J., Fortunati E., Liu D.X., Li Y. Pleiotropic Roles of ABC Transporters in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): 3199. doi: 10.3390/ijms22063199.
3. Juan-Carlos P.M., Perla-Lidia P.P., Stephanie-Talia M.M., Mónica-Griselda A.M., Luz-Maria T.E. ABC transporter superfamily. An updated overview, relevance in cancer multidrug resistance and perspectives with personalized medicine. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(2): 1883–901. doi: 10.1007/s11033-021-06155-w.
4. Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Pevzner A.M., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Litviakov N.V. Gene expression analysis of ABC transporter family in breast tumors: relationship with chemotherapy effect and disease prognosis. *Advances in Molecular Oncology* 2020; 7(2): 29–38. doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-29-38.
5. Litviakov N.V., Cherdynitseva N.V., Tsyganov M.M., Denisov E.V., Garbukov E.Y., Merzliakova M.K., Volkomorov V.V., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Perelmuter V.M. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71(1): 153–63. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
6. Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Gadiya M., Hanrahan A.J., Won H.H., Chang M.T., Jonsson P., Penon A.V., Gorelick A., Harris C., Schram A.M., Syed A., Zehir A., Chapman P.B., Hyman D.M., Solit D.B., Shannon K., Chandraratnam S., Berger M.F., Taylor B.S. Widespread Selection for Oncogenic Mutant Allele Imbalance in Cancer. *Cancer Cell*. 2018; 34(5): 852–62. doi: 10.1016/j.ccell.2018.10.003.
7. Кузнецова Е.Б., Пудова Е.А., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. SEMA6B – кандидат на роль гена супрессора опухолевого роста в критическом хромосомном районе 19P13.3. Медицинская генетика. 2013; 12(2): 32–6. [Kuznetsova E.B., Pudova E.A., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. SEMA6B is a candidate tumor suppressor gene in the critical chromosome region 19P13.3. *Medical Genetics*. 2013; 12(2): 32–6. (in Russian)]. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2013-2-32-36>.
8. Hwang M.S., Mog B.J., Douglass J., Pearlman A.H., Hsiue E.H., Paul S., DiNapoli S.R., Konig M.F., Pardoll D.M., Gabelli S.B., Bettgeowda C., Papadopoulos N., Vogelstein B., Zhou S., Kinzler K.W. Targeting loss of heterozygosity for cancer-specific immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118(12). doi: 10.1073/pnas.2022410118.
9. Uchida K., Hayashi K., Kawakami K., Schneider S., Yochim J.M., Kuramochi H., Takasaki K., Danenberg K.D., Danenberg P.V. Loss of heterozygosity at the thymidylate synthase (TS) locus on chromosome 18 affects tumor response and survival in individuals heterozygous for a 28-bp polymorphism in the TS gene. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(2): 433–9. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-0200-03.
10. Staaf J., Jonsson G., Ringnér M., Baldetorp B., Borg A. Landscape of somatic allelic imbalances and copy number alterations in HER2-amplified breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011; 13(6): 1–12. doi: 10.1002/ijc.27879.
11. Shen J., Medico L., Zhao H. Allelic imbalance in BRCA1 and BRCA2 gene expression and familial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20(1): 50–6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0720.
12. Kotoula V., Zagouri F., Timotheadou E., Alexopoulou Z., Wirtz R., Lyberopoulou A., Lakis S., Gogas H., Charalambous E., Pentheroudakis G. The clinical relevance of genomic characteristics in luminal A and B breast cancer (BC). *Ann Oncol*. 2014; 25(4): 87.
13. Ota I., Sakurai A., Toyoda Y., Morita S., Sasaki T., Chishima T., Yamakado M., Kawai Y., Ishidao T., Lezha A., Yoshiura K., Togo S., Hayashizaki Y., Ishikawa T., Ishikawa T., Endo I., Shimada H. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABC11. *Anticancer Res*. 2010; 30(12): 5189–94.
14. Dunkel N., Blass J., Rogers P.D., Morschhäuser J. Mutations in the multi-drug resistance regulator MRR1, followed by loss of heterozygosity, are the main cause of MDR1 overexpression in fluconazole-resistant *Candida albicans* strains. *Mol Microbiol*. 2008; 69(4): 827–40. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06309.x.
15. Argos M., Kibriya M.G., Jasmine F., Olopade O.I., Su T., Hibshoosh H., Ahsan H. Genomewide scan for loss of heterozygosity and chromosomal amplification in breast carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008; 182(2): 69–74. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.01.001.
16. Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004; 100(12): 2512–32. doi: 10.1002/cncr.20298.
17. Nichols C.A., Gibson W.J., Brown M.S., Kosmicki J.A., Busanovich J.P., Wei H., Urbanski L.M., Curimjee N., Berger A.C., Gao G.F., Cherniack A.D., Dhe-Paganon S., Paoletta B.R., Beroukhim R. Loss of heterozygosity of essential genes represents a widespread class of potential cancer vulnerabilities. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1–14. doi: 10.1038/s41467-020-16399-y.
18. Silvestri A., Pin E., Huijbers A., Pellicani R., Parasido E.M., Pierobon M., Petricoin E., Liotta L., Belluco C. Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. *J Intern Med*. 2013; 274(1): 1–24. doi: 10.1111/joim.12070.
19. Kerr I.D., Hutchison E., Gerard L., Aleidi S.M., Gelissen I.C. Mammalian ABCG-transporters, sterols and lipids: To bind perchance to transport? *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021; 1866(3): 1–11. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158860.
20. Gonzalez-Haba E., García M.I., Cortejo L., López-Lillo C., Barrueco N., García-Alfonso P., Alvarez S., Jiménez J.L., Martín M.L., Muñoz-Fernández M.A., Sanjurjo M., López-Fernández L.A. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(12): 1715–23. doi: 10.2217/pgs.10.159.
21. Kim K.P., Ahn J.H., Kim S.B., Jung K.H., Yoon D.H., Lee J.S., Ahn S.H. Prospective evaluation of the drug-metabolizing enzyme polymorphisms and toxicity profile of docetaxel in Korean patients with operable lymph node-positive breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 69(5): 1221–7. doi: 10.1007/s00280-011-1816-4.
22. Ji M., Tang J., Zhao J., Xu B., Qin J., Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2012; 13(5): 264–71. doi: 10.4161/cbt.18920.
23. Liu H., Wei Z., Shi K., Zhang Y. Association between ABCB1 G2677T/A Polymorphism and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2019; 29(3): 243–9. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019026184.
24. Madrid-Paredes A., Casado-Combreras M.Á., Pérez-Ramírez C., Segura-Pérez A.M., Chamorro-Santos C., Vergara-Alcalde E., Sánchez-Pozo A., Calleja-Hernández M.Á., Cañadas-Garre M. Association of ABCB1 and VEGFA gene polymorphisms with breast cancer susceptibility and prognosis. *Pathol Res Pract*. 2020; 216(4): 1–7. doi: 10.1016/j.prp.2020.152860.
25. Tsuda H., Ito K., Yaegashi N., Hirasawa A., Sudo T., Kita T., Terai Y., Kigawa J., Sugiyama T., Aoki D. Relationship between ABCF2 expression and response to chemotherapy or prognosis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(5): 1–10. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a835fc.
26. Seborova K., Vaclavikova R., Soucek P., Elsnerova K., Bartakova A., Cernaj P., Bouda J., Rob L., Hrudka M., Dvorak P. Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses. *Cancer Med*. 2019; 8(2): 606–16. doi: 10.1002/cam4.1964.
27. Hlaváč V., Vaclaviková R., Brynychová V., Koževnikovová R., Kopečková K., Vrána D., Gatek J., Souček P. Role of genetic variation in ABC transporters in breast cancer prognosis and therapy response. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24): 1–17. doi: 10.3390/ijms21249556.
28. Xie W., Shui C., Fang X., Peng Y., Qin L. miR-197-3p reduces epithelial-mesenchymal transition by targeting ABCA7 in ovarian cancer cells. *3 Biotech*. 2020; 10(8): 1–9. doi: 10.1007/s13205-020-02362-7.

Поступила/Received 30.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 26.07.2022

Принята к публикации/Accepted 08.08.2022

ABOUT THE AUTHORS

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

Marina K. Ibragimova, PhD, Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Lecturer, Department of Vertebrate Zoology and Ecology, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 55366188300 / 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Evgeny Yu. Garbukov, MD, PhD, Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian). ORCID: 0000-0002-6016-7078.

Olga D. Bragina, MD, DSc, Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936265. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Ekaterina A. Zdereva, Research Assistant, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Evgeny A. Usynin, MD, DSc, Head of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 56204320500.

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

AUTHOR CONTRIBUTION

Matvey M. Tsyganov: study conception and design, writing of the manuscript.

Marina K. Ibragimova: validation, data analysis.

Evgeny Yu. Garbukov: biological sampling, analysis of the results.

Olga D. Bragina: biological sampling, analysis of the results.

Ekaterina A. Zdereva: data collection and interpretation.

Evgeny A. Usynin: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Nikolay V. Litviakov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00169.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The experiments comply with the current laws of the country.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Ибрагимова Марина Константиновна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший преподаватель кафедры зоологии позвоночных и экологии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 55366188300/57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Гарбуков Евгений Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3630-2324. ORCID: 0000-0002-6016-7078.

Брагина Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936265. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Здерва Екатерина Андреевна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2076-4551.

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1804-0292. Author ID (Scopus): 56204320500.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Цыганов Матвей Михайлович: разработка концепции научной работы; написание рукописи.

Ибрагимова Марина Константиновна: валидация, формальный анализ.

Гарбуков Евгений Юрьевич: набор биологических образцов для исследования, анализ научной работы.

Брагина Ольга Дмитриевна: набор биологических образцов для исследования, анализ научной работы.

Здерва Екатерина Андреевна: введение данных.

Усынин Евгений Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00169.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие этическим принципам

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

Информированное согласие

От лиц, участвующих в исследовании, получено информированное согласие. Эксперименты соответствуют действующим законам страны.

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-44-51

УДК: 618.11-006-091:616.381-003.217

Для цитирования: Козик А.В., Кайгородова Е.В., Грищенко М.Ю., Вторушин С.В., Чернышова А.Л. EPCAM+CD45+ клетки в асцитической жидкости больных новообразованиями яичников: связь с уровнями онкомаркеров и степенью злокачественности. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 44–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-44-51

For citation: Kozik A.V., Kaigorodova E.V., Grishchenko M.Yu., Vtorushin S.V., Chernyshova A.L. EPCAM+CD45+ cells in ascitic fluid of patients with ovarian cancer: a relationship with tumor marker levels and tumor grade. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 44–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-44-51

ЕРСАМ+CD45+ КЛЕТКИ В АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ: СВЯЗЬ С УРОВНЯМИ ОНКОМАРКЕРОВ И СТЕПЕНЬЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.В. Козик², Е.В. Кайгородова^{1,2}, М.Ю. Грищенко^{2,3},
С.В. Вторушин^{1,2}, А.Л. Чернышова¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия.

E-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²

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

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115³

Аннотация

Цель исследования – оценить особенности взаимосвязи атипичных/гибридных форм EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости у больных новообразованиями яичников с уровнем онкомаркеров CA125, HE4 и степенью злокачественности опухоли. **Материал и методы.** В клиническое исследование NCT04817501 включены 48 больных с впервые диагностированными новообразованиями яичников, из которых 42 пациентки с впервые диагностированным раком яичников Iс–IV стадии по FIGO, а также 6 женщин с пограничными новообразованиями яичников (ПОЯ), в возрасте от 36 до 76 лет. Материалом для исследования служили образцы асцитической жидкости и венозной стабилизированной крови. Наличие атипичных/гибридных форм EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости определяли методом многоцветной проточной цитометрии. Уровень онкомаркеров CA125 и HE4 в сыворотке крови определяли методом ИФА. **Результаты.** Количество EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости больных серозной карциномой яичников составило 1,02 (0,30; 2,68) клеток/мкл, при этом в группе больных Low-grade серозной карциномы яичников (LGSC) их уровень составил 0,55 (0,03; 4,51) клеток/мкл, а в группе High-grade (HGSC) – 1,36 (0,41; 2,68) клеток/мкл. Показано, что количество EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости у больных с новообразованиями яичников имеет прямую корреляционную связь с уровнем CA125 и HE4 в сыворотке крови ($R=0,60$; $p<0,01$ и $R=0,34$; $p=0,05$ соответственно). В группе LGSC между количеством EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости и уровнем онкомаркеров CA125 и HE4 в крови наблюдается сильная прямая корреляционная связь ($R=0,93$; $p<0,01$ и $R=0,68$; $p=0,03$ соответственно). Различий в количествах EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости и онкомаркеров CA125, HE4 в сыворотке крови у пациенток с HGSC и LGSC серозной карциномой яичников выявлено не было. У больных с ПОЯ наблюдается значимое снижение концентрации атипичных/гибридных форм клеток в асцитической жидкости и CA125, HE4 в сыворотке крови по сравнению с серозными карциномами яичников ($p=0,02$; $p<0,01$; $p<0,01$ соответственно). **Заключение.** Количество EPCAM+CD45+ клеток в асцитической жидкости пациенток связано с концентрациями CA125 и HE4 в крови у больных серозными карциномами яичников и не отличается от таких показателей у больных HGSC и LGSC.

Ключевые слова: рак яичников, асцитическая жидкость, атипичные/гибридные формы опухолевых клеток, EPCAM+CD45+ клетки, CA125, HE4, HGSC, LGSC, пограничные опухоли яичников.

EPCAM+CD45+ CELLS IN ASCITIC FLUID OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER: A RELATIONSHIP WITH TUMOR MARKER LEVELS AND TUMOR GRADE

A.V. Kozik², E.V. Kaigorodova^{1,2}, M.Yu. Grishchenko^{2,3},
S.V. Vtorushin^{1,2}, A.L. Chernyshova¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. E-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia³

115, Lenina Ave., 634050, Tomsk, Russia³

Abstract

Purpose of the study: to assess the relationship between atypical/hybrid forms of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid of ovarian cancer patients and the levels of cancer markers, such as CA125 and HE4, and the tumor grade. **Material and Methods.** The study included 48 patients with newly diagnosed ovarian cancer (42 patients with stage Ic–IV ovarian cancer and 6 patients with borderline ovarian tumors (BOTs)). The age of the patients ranged from 36 to 76 years. The study material included ascitic fluid and blood samples. The presence of atypical/hybrid forms of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid was identified by laser multicolor flow cytometry. The levels of CA125 and HE4 markers were measured by ELISA. **Results.** The number of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid of patients with serous ovarian carcinoma was 1.02 (0.30; 2.68) cells/ μ l (0.55 (0.03; 4.51) cells/ μ l in patients with low-grade serous carcinoma (LGSC) and 1.36 (0.41; 2.68) cells/ μ l in patients with high-grade serous carcinoma (HGSC). The number of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid of serous ovarian carcinoma was shown to have a strong correlation with CA125 and HE4 levels in blood serum ($R=0.60$; $p<0.01$ and $R=0.34$; $p=0.05$, respectively). In the LGSC group, there was a strong direct correlation between the number of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid and the levels of CA125 and HE4 markers in blood serum ($R=0.93$; $p<0.01$ and $R=0.68$; $p=0.03$, respectively). No differences in the levels of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid and CA125/ HE4 markers in blood serum between patients with HGSC and LGSC were found. The levels of atypical/hybrid forms of cells in ascitic fluid and CA125/ HE4 markers in blood serum were significantly lower in patients with BOTs than in patients with serous ovarian carcinoma ($p=0.02$ for EpCAM⁺CD45⁺ cells and $p<0.01$ for CA125 и HE4 levels). **Conclusion.** The relationship between the number of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid and the levels of CA125 and HE4 markers in blood serum of patients with serous ovarian carcinoma was found. However, no differences in the levels of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid and CA125/ HE4 markers in blood serum between patients with HGSC and LGSC were observed.

Key words: ovarian cancer, ascitic fluid, atypical/hybrid cell forms, EpCAM⁺CD45⁺ cells, CA125, HE4, HGSC, LGSC, borderline ovarian tumors.

Введение

В терминальных стадиях рак яичников приводит к асцит [1, 2]. Значительный интерес среди злокачественных клеток, определяемых в асцитической жидкости, вызывает недавно открытая группа атипичных/гибридных клеток, образующихся в результате слияния раковой клетки и лейкоцитов. Такие клетки экспрессируют маркер CD45, характерный для всех видов лейкоцитов человека [3] и EpCAM – молекулу клеточной адгезии эпителия, обнаруживающуюся у большинства раковых эпителиальных клеток [4, 5] и в 70 % случаев рака яичников [6, 7].

Группа EpCAM⁺CD45⁺ клеток неоднородна, и на данный момент представлена, как минимум, двумя популяциями – Cancer-Associated Macrophage-Like cell (CAML) и Circulating Hybrid Cells (CHC) [8]. Морфологически первая популяция отличается

увеличенными размерами, неправильной формой и многоядерностью [9], тогда как вторая сохраняет относительное сходство с родительским лейкоцитом [10]. Функционально же, судя по имеющимся данным, все популяции гибридов схожи – комбинация из способностей к активному движению и к бесконтрольному росту и размножению делает гибридные клетки потенциальной причиной метастазирования опухоли [11]. При этом их значительные концентрации в большинстве биологических жидкостей, включая асцитическую [7, 12], даже на самых ранних этапах заболевания [13] открывают возможности для подсчета EpCAM⁺CD45⁺ клеток в качестве предиктивных маркеров онкологических заболеваний [14].

Цель исследования – оценить особенности взаимосвязи атипичных/гибридных форм EpCAM⁺CD45⁺ клеток в асцитической жидкости

у больных новообразованиями яичников с уровнем онкомаркеров CA125, HE4 и степенью злокачественности опухолей.

Материал и методы

В клиническое исследование NCT04817501 были включены 42 пациентки с впервые диагностированным раком яичников Ic CA–IV стадии по FIGO, из которых 13 человек – с Low-grade серозной карциномой яичников (LGSC), 29 – с High-grade серозной карциномой яичников (HGSC). Группу сравнения составили 6 женщин с пограничными новообразованиями яичников (ПОЯ). Все пациентки получали лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томском областном онкологическом диспансере. Возраст больных – от 36 до 76 лет.

Материалом для исследования служили 5 мл стабилизированной ЭДТА асцитической жидкости, взятой во время лапароскопии, а также 5 мл крови. Наличие атипичных/гибридных форм EpCAM⁺CD45⁺ клеток в асцитической жидкости определяли методом многоцветной проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре NovoCyte (Agilent Technologies, США) с помощью меченных различными флюорохромами моноклональных антител к CD45 (CD45-APC-Cy7, Biolegend, США) и EpCAM (EpCAM-BV605, Biolegend, США), а также витального красителя NucBlue Live Cell Stain Ready Probes reagent (Invitrogen, США). Методом ИФА определялся уровень онкомаркеров CA125 и HE4 в сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия).

Результаты исследования обрабатывали с использованием программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) и STATISTICA 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро–Вилка. Связь между двумя выборками, не подчиняющимися

нормальному закону распределения, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3).

Результаты

В результате проведенного исследования в асцитической жидкости больных раком яичников были выявлены атипичные/гибридные формы EpCAM⁺CD45⁺ в концентрации 1,02 (0,3–2,68) клеток/мкл. Средние уровни онкомаркеров CA125 и HE4 составили 129 (51; 544) ед/мл и 209 (82; 472) пМ/л соответственно (таблица). В подавляющем большинстве случаев по результатам проточной цитометрии асцитической жидкости больных раком яичников мы наблюдали не одно, а два облака EpCAM⁺CD45⁺ клеток (рис. 1).

При статистической обработке данных установлены прямые корреляции между уровнями CA125 и HE4 в крови среди всех пациенток ($R=0,60$; $p < 0,01$), больных LGSC ($R=0,79$; $p < 0,01$) и HGSC ($R=0,52$; $p < 0,01$). Обнаружены достаточно сильные корреляции между концентрациями EpCAM⁺CD45⁺ клеток в образцах асцитической жидкости больных LGSC и уровнями CA125 ($R=0,93$; $p < 0,01$) и HE4 ($R=0,68$; $p=0,03$) крови. У пациенток с HGSC зависимости между концентрацией гибридных клеток и HE4 не обнаружено ($R=-0,16$; $p=0,51$), а в случае CA125 – только на уровне статистической тенденции ($R=0,38$; $p=0,08$). Корреляция между этими параметрами в общей группе исследования обнаружена с уровнем CA125 ($R=0,51$; $p < 0,01$), но не в случае HE4 ($R=0,08$; $p=0,69$) (рис. 2).

Проведенное исследование показало, что значимых различий между количеством EpCAM⁺CD45⁺ клеток у пациенток с LGSC и HGSC обнаружено

Таблица /Table

Уровень атипичных/гибридных форм EpCAM⁺CD45⁺ клеток и онкомаркеров CA125, HE4 у больных с новообразованиями яичников

Atypical/hybrid forms of EpCAM⁺CD45⁺ cell and the levels of CA125 and HE4 markers in patients with ovarian neoplasms

Показатель/Parameter	Группа исследования/Study group		
	LGSC	HGSC	ПОЯ/BOT
CD45+EpCAM+, кл/мкл/ D45+EpCAM+, cells/ μl	0,55 (0,03; 4,51)	1,36 (0,41; 2,68) $p_1=0,29$	0,04 (0; 0,66) $p_2=0,17$; $p_3=0,01$
CA125, ед/мл/ CA125, U/ml	170 (42,06; 489,05)	71,3 (51; 544) $p_1=0,63$	6,39 (4,75; 9,5) $p_2=0,02$; $p_3 < 0,01$
HE4, пМ/л/ HE4, pmol/l	239,5 (181,55; 501,7)	130 (82; 335) $p_1=0,30$	26,25 (0; 44,3) $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$

Примечание: p_1 – значение p, полученное в результате применения критерия Манна–Уитни для сравнения двух независимых выборок групп HGSC и LGSC; p_2 – для LGSC и ПОЯ; p_3 – для HGSC и ПОЯ.

Note: p_1 – p value obtained after Mann–Whitney U test to compare two independent distributions of HGSC and LGSC groups; p_2 – for LGSC and BOT groups; p_3 – for HGSC and BOT groups.

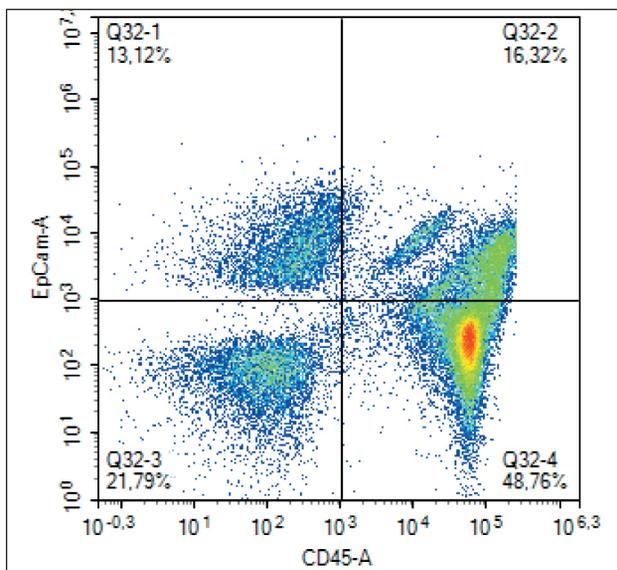


Рис. 1. Типичная скаттерграмма, полученная в ходе цитофлуориметрического исследования асцитической жидкости
Fig. 1. Typical scatterplot acquired after flow cytometry of an ascitic fluid sample

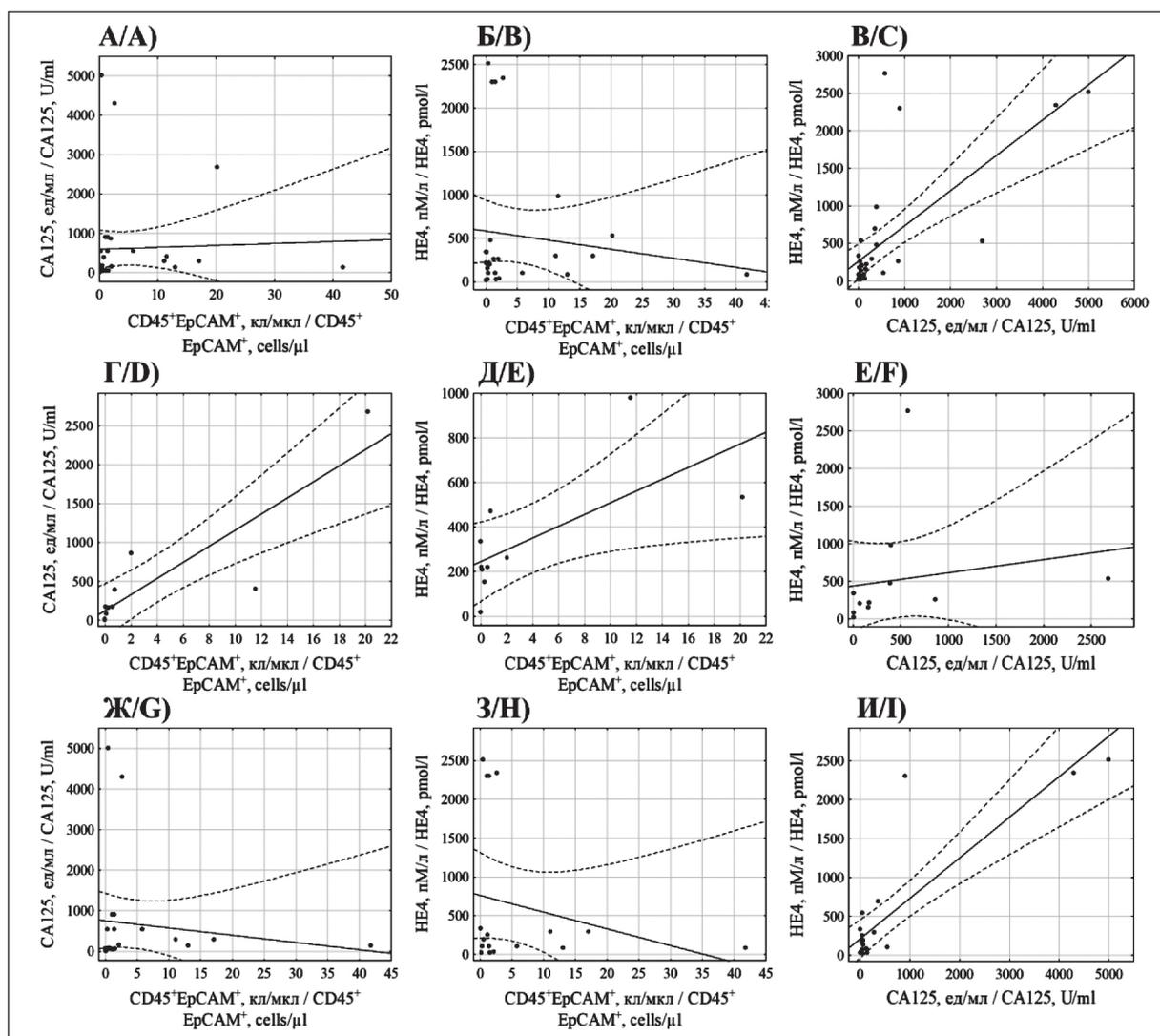


Рис. 2. А–В) – скаттерграммы значений EpCAM⁺CD45⁺ клеток асцитической жидкости, СА-125 и HE4 крови в общей группе пациентов;

Г–Е) – для группы LGSC; Ж–И) – для группы HGSC

Fig. 2. А–С) Scatterplots of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid, blood CA-125 and HE4 values of all patients; D–F) – of LGSC patients; G–I) – of HGSC patients

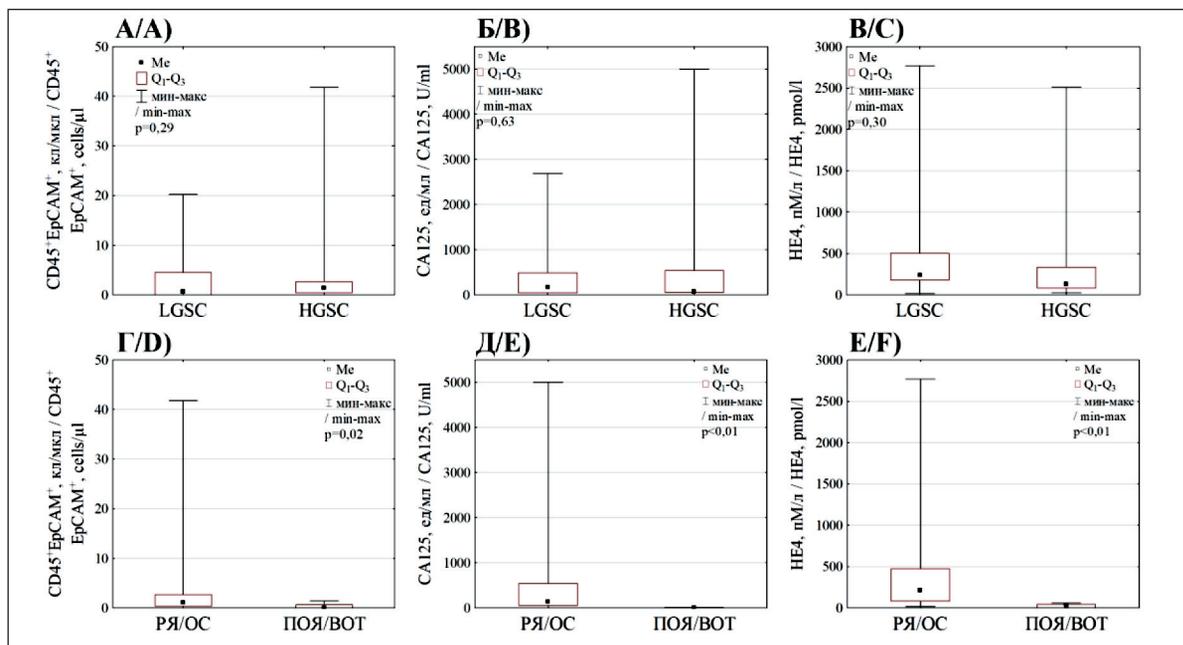


Рис. 3. А–В) – диаграммы размаха значений EpCAM⁺CD45⁺ клеток асцитической жидкости, CA-125 и HE4 крови между пациентами с LGSC и HGSC; Г–Е) – между пациентками с серозными карциномами яичников (РЯ) и пограничными новообразованиями (ПОЯ)

Fig. 3. A–C) Boxplot of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid, blood CA-125 and HE4 values between the LGSC and HGSC patients; D–F) Boxplot of EpCAM⁺CD45⁺ cells in ascitic fluid, blood CA-125 and HE4 values between the ovarian cancer patients and borderline ovarian tumors

не было ($p=0,29$), как и для концентрации CA125 ($p=0,63$) и HE4 ($p=0,30$) (рис. 3 А–В). По сравнению с пациентками, у которых выявлена серозная карцинома яичников, концентрации гибридных клеток, CA125 и HE4 у больных ПОЯ снижены в разы ($p=0,02$; $p<0,01$ и $p<0,01$ соответственно) (рис. 3 Г–Е).

Обсуждение

Основным достижением представленного исследования стало обнаружение сильной связи между количеством EpCAM⁺CD45⁺ клеток и концентрацией онкомаркеров в группе больных LGSC. Роль гибридных клеток в патогенезе рака до конца не изучена. Большинство авторов склоняются к мнению, что появление EpCAM⁺CD45⁺ клеток в больших количествах является плохим прогностическим фактором, прямо связанным со стадией заболевания и выживаемостью. Ряд работ показывает их способность к быстрому делению, активной инфильтрации тканей и к образованию метастазов [11, 13, 15, 16]. Однако описание различных популяций гибридных клеток наводит на мысль, что не все гибриды могут участвовать в метастазировании. Более того, в настоящем исследовании вполне могли быть обнаружены здоровые макрофаги с поглощенным содержимым раковых клеток вместе с их маркерами. В пользу этого свидетельствует отсутствие корреляции между концентрациями гибридов и онкомаркеров в случаях HGSC. Активный рост опухоли вызван быстрым делением раковых клеток. В условиях ограниченного объема

среди них неизбежно начинается «естественный отбор», приводящий к гибели множества наименее приспособленных клеток [17]. Их компоненты выходят в кровь и асцитическую жидкость, где и поглощаются макрофагами. Однако процесс отбора наиболее жизнеспособного клона случаен. В одном случае может происходить активная наработка клонов, когда в другом первоначальный клон уже максимально приспособлен к существованию, и отбор нового не происходит. Поэтому концентрация EpCAM⁺CD45⁺ клеток в случае HGSC подвержена сильным флуктуациям. На данный процесс также влияют и внешние факторы в виде недостатка питательных веществ, гипоксии и активности противоопухолевого иммунитета [17], которые также подвержены частым, случайным изменениям в условиях активно растущей опухолевой массы. В случае же LGSC опухоль растет медленнее, активность деления клеток ниже, а случаи клеточной гибели – реже. Поэтому здесь гибридные клетки в большей степени представлены структурами, образованными в результате непосредственного клеточного слияния, количество которых прямо зависит от размера опухолевой массы, как и уровни онкомаркеров. Теорию присутствия нескольких популяций атипичных/гибридных клеток также подкрепляет факт наличия нескольких облаков сигналов EpCAM⁺CD45⁺ клеток на скаттерограммах проточного цитофлуориметра (рис. 1). Из этого также можно сделать вывод, что популяции гибридов отличаются по степени экспрессии EpCAM и CD45.

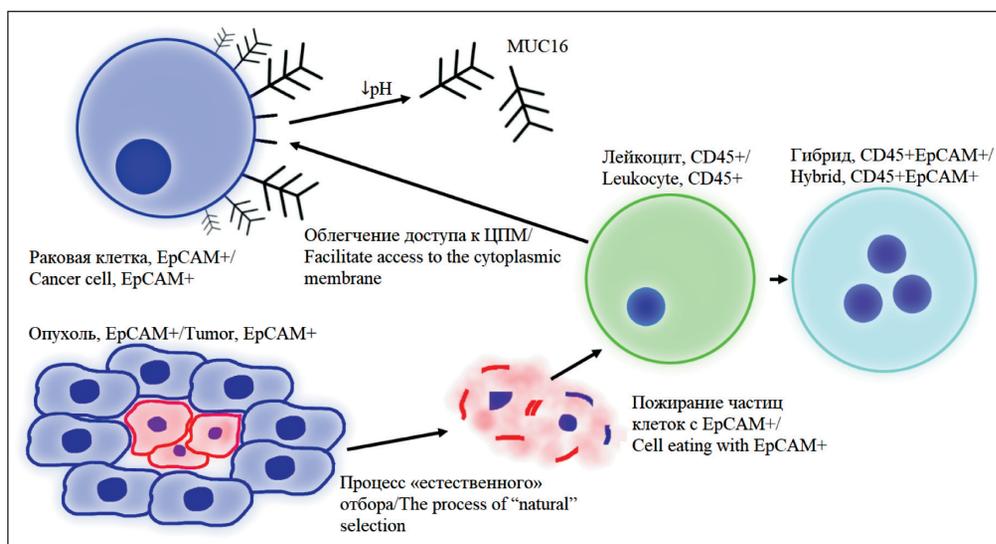


Рис. 4. Схематическое представление теории образования гибридных клеток, предложенных в данной работе
Fig. 4. Schematic representation of hybrid formation theories proposed in this work

В настоящем исследовании корреляция между количеством $EpCAM^+CD45^+$ клеток в асцитической жидкости и уровнем HE4 в крови больных HGSC не найдена. Однако обнаружена корреляция между гибридами и CA125 в общей группе больных и в группе HGSC на уровне тенденции. Структура MUC16 включает в себя домены SEA, способные разрушаться в кислой среде. При этом муцин отсоединяется от поверхности клетки, после чего способен попасть в кровотоки [18]. Поскольку концентрация CA125 линейно зависит от количества $EpCAM^+CD45^+$ клеток, можно предположить, что кислая среда, создаваемая опухолевой массой, является фактором, стимулирующим процесс клеточного слияния [19]. Прямое повреждение элементов гликокаликса (такого как MUC16) при низком pH открывает билипидный слой мембраны раковой клетки для прямого контакта с макрофагом [19]. Кроме того, отсутствие MUC16 на поверхности клетки стимулирует ЭМТ, что повышает доступность раковых клеток для лейкоцитов [20]. Кислая среда активирует MMP9, положительное влияние которой на процесс гибридизации доказано на клетках рака молочной железы [21]. Другим доказанным фактором клеточного слияния является гипоксия [22], неразрывно связанная со снижением pH внеклеточной среды. Для точного установления роли кислой среды опухоли в механизме клеточного слияния требуется провести дополнительные исследования. Схемы обеих теорий представлены на рис. 4.

Обнаруженные нами корреляции между количеством $EpCAM^+CD45^+$ клеток асцитической

жидкости и уровнями CA125 и HE4 крови свидетельствуют о пригодности гибридных клеток для диагностики рака яичников в комплексе с онкомаркерами. Стоит отметить, что в большинстве работ, в которых изучалось количество $EpCAM^+CD45^+$ клеток у больных раком яичников, подобные сравнения не представлялись возможными, поскольку исследования проводились *in vitro* на культурах клеток [23–25]. В экспериментах *in vivo* исследования были сконцентрированы на гибридных клетках, уровни онкомаркеров во внимание не принимались [10].

Закономерно, что в представленном исследовании выявлены значимые различия уровней CA125 и HE4 крови у пациенток с РЯ и ПОЯ. Выявленные различия подтверждаются данными литературы [26–28]. При этом мы не обнаружили работ, посвященных исследованию количеств $EpCAM^+CD45^+$ клеток при пограничных опухолях яичников.

Заключение

Найденные нами корреляции между уровнями $EpCAM^+CD45^+$ атипичных/гибридных клеток асцитической жидкости и онкомаркеров CA125 и HE4 крови наглядно демонстрируют возможность поиска гибридов в качестве предиктивных факторов рака яичников, а также позволяют обосновать несколько теорий образования $EpCAM^+CD45^+$ клеток. Пока это только предположения, наталкивающие нас на дальнейшие исследования данных клеток, в течение нескольких десятков лет оставшихся вне поля зрения мировой науки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Penet M.F., Krishnamachary B., Wildes F.B., Mironchik Y., Hung C.F., Wu T.C., Bhujwallan Z.M. Ascites Volumes and the Ovarian Cancer Microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 595. doi: 10.3389/fonc.2018.00595.
2. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 5: 45–53. (in Russian)].

3. Rheinländer A., Schraven B., Bommhardt U. CD45 in human physiology and clinical medicine. *Immunol Lett.* 2018; 196: 22–32. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.009.
4. Huang L., Yang Y., Yang F., Liu S., Zhu Z., Lei Z., Guo J. Functions of EpCAM in physiological processes and diseases (Review). *Int J Mol Med.* 2018; 42(4): 1771–85. doi: 10.3892/ijmm.2018.3764.
5. Kaigorodova E.V., Savelieva O.E., Tashireva L.A., Tarabanovskaya N.A., Simolina E.I., Denisov E.V., Slonimskaya E.M., Choynzov E.L., Perelmuter V.M. Heterogeneity of Circulating Tumor Cells in

Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. *Molecules*. 2018; 23(4): 727. doi: 10.3390/molecules23040727.

6. *Кайгородова Е.В., Ковалев О.В., Чернышова А.Л., Вторушин С.В., Шпилева О.В.* Гетерогенность EpCAM-положительных клеток в асцитической жидкости low-grade серозной карциномы яичников: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(4): 90–5. [Kaigorodova E.V., Kovalev O.V., Chernyshova A.L., Vtorushin S.V., Shpileva O.V. Heterogeneity of EpCAM-positive cells in low-grade serous ovarian carcinoma ascitic fluid: a clinical case. *Tumors of Female Reproductive System*. 2021; 17(4): 90–5. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-90-95.

7. *Kaigorodova E.V., Fedulova N.V., Ochirov M.O., Dyakov D.A., Molchanov S.V., Chasovskikh N.Yu.* Dissimilar tumor cell populations in ascitic fluid of ovarian cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(1): 50–8. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58.

8. *Kaigorodova E.V., Kozik A.V., Zavaruev I.S., Grishchenko M.Y.* Hybrid/Atypical Forms of Circulating Tumor Cells: Current State of the Art. *Biochemistry (Moscow)*. 2022; 87(4): 380–90. doi: 10.1134/S0006297922040071.

9. *Adams D.L., Martin S.S., Alpaugh R.K., Charpentier M., Tsai S., Bergan R.C., Ogden I.M., Catalona W., Chumsri S., Tang C.M., Cristofanilli M.* Circulating giant macrophages as a potential biomarker of solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(9): 3514–9. doi: 10.1073/pnas.1320198111.

10. *Dietz M.S., Sutton T.L., Walker B.S., Gast C.E., Zarour L., Sengup-ta S.K., Swain J.R., Eng J., Parappilly M., Limbach K., Sattler A., Burlingame E., Chin Y., Gower A., Mira J.L.M., Sapre A., Chiu Y.J., Clayburgh D.R., Pommier S.J., Cetnar J.P., Fischer J.M., Jaboin J.J., Pomnier R.F., Sheppard B.C., Tsikiitis V.L., Skalet A.H., Mayo S.C., Lopez C.D., Gray J.W., Mills G.B., Mitri Z., Chang Y.H., Chin K., Wong M.H.* Relevance of circulating hybrid cells as a non-invasive biomarker for myriad solid tumors. *Sci Rep*. 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-93053-7.

11. *Gast C.E., Silk A.D., Zarour L., Riegler L., Burkhardt J.G., Gustafson K.T., Parappilly M.S., Roh-Johnson M., Goodman J.R., Olson B., Schmidt M., Swain J.R., Davies P.S., Shastri V., Iizuka S., Flynn P., Watson S., Korkola J., Courtneidge S.A., Fischer J.M., Jaboin J., Billingsley K.G., Lopez C.D., Burchard J., Gray J., Coussens L.M., Sheppard B.C., Wong M.H.* Cell fusion potentiates tumor heterogeneity and reveals circulating hybrid cells that correlate with stage and survival. *Sci Adv*. 2018; 4(9). doi: 10.1126/sciadv.aat7828.

12. *Adams D., Adams D.K., Lin S.H., Cristofanilli M., Bergan R.C., Marks J.R., Martin S.S., Chumsri S., Ho T.H., Lapidus R.G., Tsai S., Tang C.M., Alpaugh R.K.* Cancer-associated macrophage-like cells as prognostic indicators of overall survival in a variety of solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15): 11503. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11503.

13. *Manjunath Y., Porciani D., Mitchem J.B., Suvilesh K.N., Avella D.M., Kimchi E.T., Staveley-O'Carroll K.F., Burke D.H., Li G., Kaiji J.T.* Tumor-Cell-Macrophage Fusion Cells as Liquid Biomarkers and Tumor Enhancers in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(5): 1872. doi: 10.3390/ijms21051872.

14. *Кайгородова Е.В., Очиров М.О., Молчанов С.В., Рогачев Р.Р., Дьяков Д.Д., Чернышова А.Л., Шпилева О.В., Ковалев О.В., Вторушин С.В.* Различные популяции EpCAM-положительных клеток в асцитической жидкости у больных раком яичников: связь со степенью канцероматоза. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20(2): 44–53. [Kaigorodova E.V., Ochirov M.O., Molchanov S.V., Rogachev R.R., Dyakov D.A., Chernyshova A.L., Shpileva O.V., Kovalev O.I., Vtorushin S.V. Dissimilar populations of EpCAM-positive cells in ascitic fluid of ovarian

cancer patients: a relationship with the degree of carcinomatosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20(2): 44–53. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-2-44-53.

15. *Hass R., von der Ohe J., Dittmar T.* Hybrid Formation and Fusion of Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(17): 4496. doi: 10.3390/cancers13174496.

16. *Reduzzi C., Vismara M., Gerratana L., Silvestri M., De Braud F., Raspagliesi F., Verzoni E., Di Cosimo S., Locati L.D., Cristofanilli M., Daidone M.G., Cappelletti V.* The curious phenomenon of dual-positive circulating cells: Longtime overlooked tumor cells. *Semin Cancer Biol*. 2020; 60: 344–50. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.008.

17. *McGranahan N., Swanton C.* Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell*. 2017; 168(4): 613–28. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.018.

18. *Aithal A., Rauth S., Kshirsagar P., Shah A., Lakshmanan I., Junker W.M., Jain M., Ponnusamy M.P., Batra S.K.* MUC16 as a novel target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; 22(8): 675–86. doi: 10.1080/14728222.2018.1498845.

19. *Kato Y., Ozawa S., Miyamoto C., Maehata Y., Suzuki A., Maeda T., Baba Y.* Acidic extracellular microenvironment and cancer. *Cancer Cell Int*. 2013; 13(1): 89. doi: 10.1186/1475-2867-13-89.

20. *Bastida-Ruiz D., Van Hoesen K., Cohen M.* The dark side of cell fusion. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(5): 638. doi: 10.3390/ijms17050638.

21. *Weiler J., Mohr M., Zänker K.S., Dittmar T.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP9) is involved in the TNF- α -induced fusion of human M13SV1-Cre breast epithelial cells and human MDA-MB-435-pFDR1 cancer cells. *Cell Commun Signal*. 2018; 16(1): 14. doi: 10.1186/s12964-018-0226-1.

22. *Jiang E., Yan T., Xu Z., Shang Z.* Tumor Microenvironment and Cell Fusion. *Biomed Res Int*. 2019. doi: 10.1155/2019/5013592.

23. *Melzer C., von der Ohe J., Hass R.* MSC stimulate ovarian tumor growth during intercellular communication but reduce tumorigenicity after fusion with ovarian cancer cells. *Cell Commun Signal*. 2018; 16(1): 1–9. doi: 10.1186/s12964-018-0279-1.

24. *Ramakrishnan M., Mathur S.R., Mukhopadhyay A.* Fusion-Derived Epithelial Cancer Cells Express Hematopoietic Markers and Contribute to Stem Cell and Migratory Phenotype in Ovarian Carcinoma. Significance of Hemato-Epithelial Ovarian Cancer Compartment. *Cancer Res*. 2013; 73(17): 5360–70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0896.

25. *Akhter M.Z., Sharawat S.K., Kumar V., Kochat V., Equbal Z., Ramakrishnan M., Kumar U., Mathur S., Kumar L., Mukhopadhyay A.* Aggressive serous epithelial ovarian cancer is potentially propagated by EpCAM+ CD45+ phenotype. *Oncogene*. 2018; 37(16): 2089–103. doi: 10.1038/s41388-017-0106-y.

26. *Gershenson D.M.* Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41: 49–59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.012.

27. *Gizzo S., Berretta R., Di Gangi S., Guido M., Zanni G.C., Franceschetti I., Quaranta M., Plebani M., Nardelli G.B., Patrelli T.S.* Borderline ovarian tumors and diagnostic dilemma of intraoperative diagnosis: could preoperative He4 assay and ROMA score assessment increase the frozen section accuracy? A multicenter case-control study. *BioMed Research International*. 2014. doi: 10.1155/2014/803598.

28. *Messalli E.M., Grauso F., Balbi G., Napolitano A., Seguíno E., Torella M.* Borderline ovarian tumors: features and controversial aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 167(1): 86–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.002.

Поступила/Received 30.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 21.07.2022

Принята к публикации/Accepted 05.08.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Козик Алексей Владимирович, студент 6-го курса медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Кайгородова Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 8286-3757. ORCID: 0000-0003-4378-6915.

Грищенко Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2548-9991.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

ВКЛАД АВТОРОВ

Козик Алексей Владимирович: проведение исследований, анализ данных, написание статьи.

Кайгородова Евгения Викторовна: разработка концепции и дизайна исследования, проведение исследований, анализ и интерпретация данных, критическая доработка с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение рукописи для публикации.

Грищенко Максим Юрьевич: сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование окончательного варианта статьи.

Вторушин Сергей Владимирович: редактирование окончательного варианта статьи.

Чернышова Алена Леонидовна: редактирование окончательного варианта статьи.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4 от 02.04.2018).

Благодарности

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ за возможность использования научного оборудования.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey V. Kozik, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Evgenya V. Kaigorodova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-4378-6915.

Maksim Yu. Grishchenko, MD, PhD, Head of the Department of Surgery Division with a Mobilization Training and Emergency Medicine Course, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Tomsk Regional Oncological Dispensary (Tomsk, Russia).

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Head of the Department of the General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Pathology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8194-2811.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexey V. Kozik: data analysis and interpretation, writing of the manuscript.

Evgenya V. Kaigorodova: study conception and design, data analysis and interpretation, critical revision with valuable intellectual data addition, editing the final version of the article, approval of the manuscript for publication.

Maksim Yu. Grishchenko: data analysis and interpretation, editing of the final version of the manuscript.

Sergey V. Vtorushin: editing of the final version of the manuscript.

Alena L. Chernyshova: editing of the final version of the manuscript.

Funding

The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation MD-2017.2020.7.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical Compliance

The study was approved by the local ethics committee of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center (protocol № 4 of 02.04.2018).

Acknowledgments

The authors are grateful to The Core Facility «Medical genomics», Tomsk NRMC for the opportunity to use scientific equipment.

Для цитирования: *Аверьянов А.В., Антонов А.В., Животовский А.С., Костяшко М.В., Вафин И.А., Колпинский Г.И.* Антитела класса G, специфичные к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с колоректальным раком и раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 52–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-52-58
For citation: *Averyanov A.V., Antonov A.V., Zivotovsky A.S., Kostyanko M.V., Vafin I.A., Kulpinskiy G.I.* Class G antibodies specific for benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in women with colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 52–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-52-58

АНТИТЕЛА КЛАССА G, СПЕЦИФИЧНЫЕ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ У ЖЕНЩИН С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Аверьянов¹, А.В. Антонов², А.С. Животовский², М.В. Костяшко³, И.А. Вафин⁴, Г.И. Колпинский⁵

Институт экологии человека – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты СО РАН», г. Кемерово, Россия¹

Россия, 650099, г. Кемерово, пр. Советский, 18. E-mail: Averianov_AV@mail.ru¹

ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия²

Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35²

Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия³

Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6³

ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия⁴

Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22Ак⁴

ГАОУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия⁵

Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 53/1⁵

Аннотация

Цель исследования – определение уровня антител класса G, специфичных к бензо[а]пирену (IgG-Bp), эстрадиолу (IgG-Es) и прогестерону (IgG-Pg) у больных колоректальным раком и раком молочной железы. **Материал и методы.** С помощью неконкурентного иммуноферментного анализа исследовали содержание этих антител в сыворотке крови здоровых женщин (n=401), больных колоректальным раком (n=219) и раком молочной железы (n=1469). Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0. **Результаты.** У больных колоректальным раком по сравнению со здоровыми лицами чаще встречались высокие значения IgG-Bp>7 (66 % vs 25 %, p<0,0001, OR=5,9) и IgG-Es>6 (58 % vs 45 %, p=0,002, OR=1,7), а также индивидуальные соотношения антител: IgG-Bp/IgG-Es>1 (74 % vs 34 %, p<0,0001, OR=5,6); IgG-Bp/IgG-Pg>1,5 (75 % vs 28 %, p<0,0001, OR=7,8); IgG-Es/IgG-Pg>1,5 (58 % vs 38 %, p<0,0001, OR=2,3). У больных раком молочной железы по сравнению со здоровыми лицами чаще встречались высокие значения IgG-Bp>6 (57 % vs 33 %, p<0,0001, OR=2,7) IgG-Es>5 (62 % vs 53 %, p=0,003, OR=1,4), а также соотношения IgG-Bp/IgG-Es>1 (55 % vs 34 %, p<0,0001, OR=2,4), IgG-Bp/IgG-Pg>1,3 (71 % vs 36 %, p<0,0001, OR=4,5) и IgG-Es/IgG-Pg>1,4 (62 % vs 44 %, p<0,0001, OR=2,1). У больных колоректальным раком по сравнению с больными раком молочной железы чаще встречались высокие значения IgG-Bp>7 (66 % vs 50 %, p<0,0001), а также соотношения IgG-Bp/IgG-Es>1 (74 % vs 55 %, p<0,0001) и IgG-Bp/IgG-Pg>1,5 (76 % vs 60 %, p<0,0001). **Заключение.** Иммуноанализ IgG-Bp, IgG-Es и IgG-Pg можно использовать для создания диагностических тест-систем колоректального рака и рака молочной железы.

Ключевые слова: антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, рак толстой кишки, рак молочной железы.

CLASS G ANTIBODIES SPECIFIC FOR BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN WOMEN WITH COLORECTAL CANCER

A.V. Averyanov¹, A.V. Antonov², A.S. Zhivotovsky², M.V. Kostyanko³,
I.A. Vafin⁴, G.I. Kolpinskiy⁵

Institute of Human Ecology – branch of the Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia¹

18, Sovetsky Ave., 650099, Kemerovo, Russia E-mail: Averianov_AV@mail.ru¹

Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia²

35, Volgogradskaya St., 650036, Kemerovo, Russia²

Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia³

6, Krasnaya St., 650000, Kemerovo, Russia³

Kemerovo Regional Blood Center, Kemerovo, Russia⁴

22Ak7, Oktyabrsky Ave., 650066, Kemerovo, Russia⁴

Kuzbass Clinical Diagnostic Center named after A.I. I.A. Kolpinsky, Kemerovo, Russia⁵

53/1, Oktyabrsky Ave., 650066, Kemerovo, Russia⁵

Abstract

The study was aimed to determine the level of class G antibodies specific to Bp, Es, Pg (IgG-Bp, IgG-Es, IgG-Pg) in patients with colorectal and breast cancers. **Material and Methods.** The content of these antibodies in the blood serum of healthy women (n=401), patients with colorectal cancer (n=219) and patients with breast cancer (n=1469) was studied using a non-competitive enzyme immunoassay. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 8.0 software. **Results.** The levels of IgG-Bp>7 and IgG-Es>6 were higher in patients with colorectal cancer than in healthy controls (66 % vs 25 %, p<0.0001, OR=5.9 and 58 % vs 45 %, p=0.002, OR=1.7, respectively). The individual antibody ratios of IgG-Bp/IgG-Es>1, IgG-Bp/IgG-Pg>1.5, and IgG-Es/IgG-Pg>1.5 were also higher in patients with colorectal cancer than in healthy controls (74 % vs 34 %, p<0.0001, OR=5.6; 75 % vs 28 %, p<0.0001, and 58 % vs 38 %, p<0.0001, OR=2.3, respectively). Compared to healthy controls, breast cancer patients had higher values of IgG-Bp>6 (57 % vs 33 %, p<0.0001, OR=2.7) and IgG-Es>5 (62 % vs 53 %, p=0.003, OR=1.4) and ratios of IgG-Bp/IgG-Es>1 (55 % vs 34 %, p<0.0001, OR=2.4), IgG-Bp/IgG-Pg>1.3 (71 % vs 36 %, p<0.0001, OR=4.5) and IgG-Es/IgG-Pg>1.4 (62 % vs 44 %, p<0.0001, OR=2.1). Compared to breast cancer patients, colorectal cancer patients had higher values of IgG-Bp>7 (66 % vs 50 %, p<0.0001) and the ratios of IgG-Bp/IgG-Es>1 (74 % vs 55 %, p<0.0001) and IgG-Bp/IgG-Pg>1.5 (76 % vs 60 %, p<0.0001). **Conclusion.** IgG-Bp, IgG-Es, and IgG-Pg immunoassay could serve as a screening tool to identify population at risk of colorectal and breast cancers.

Key words: antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, colorectal cancer, breast cancer.

Введение

В мире и в России одними из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний у женщин являются колоректальный рак (КРР) и рак молочной железы (РМЖ) [1]. Воздействие химических канцерогенов в настоящее время рассматривается как одна из основных причин развития злокачественных заболеваний. Большую канцерогенную опасность представляют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), широко распространенные в окружающей среде как продукты сжигания органического топлива на предприятиях топливно-энергетического комплекса, черной металлургии, коксохимии и других. Интенсивным источником ПАУ является автотранспорт. В больших количествах ПАУ содержатся в дыме сигарет и образуются в процессе приготовления пищи на открытом огне [2]. Индикаторным соединением ПАУ является бензо[а]пирен (Bp). Инициация канцерогенеза происходит путем об-

разования генотоксических метаболитов ПАУ под действием цитохромов P450 и их аддуктов с ДНК. Аддукты метаболитов Bp с ДНК обнаруживаются в нормальных и опухолевых клетках у здоровых женщин и больных КРР и РМЖ [3–6]. Кроме того, у здоровых женщин и больных РМЖ были выявлены аддукты генотоксических метаболитов эстрадиола (Es) с ДНК [7, 8]. Известно, что низкомолекулярные метаболиты Bp и Es сами по себе не распознаются иммунной системой, но в составе аддуктов с макромолекулами, ДНК и белками они становятся гаптенами и приобретают способность индуцировать образование специфических антител. Были обнаружены ассоциации антител к Bp, Es и прогестерону (Pg) с РМЖ и раком легкого у женщин [9]. Выявлены взаимосвязи между содержанием в сыворотке стероидных гормонов и уровнями указанных антител [10]. Предполагается, что образование антител, специфичных к ПАУ и стероидным гормонам, у больных КРР

имеет характерные особенности по сравнению с больными РМЖ, поскольку ПАУ воздействуют на эпителиальные клетки толстой кишки непосредственно, попадая с пищей и питьевой водой, а на эпителий молочной железы опосредованно – через циркулирующую кровь.

Цель исследования – определение уровня антител класса G, специфичных к Vp, Es, Pg (IgG-Vp, IgG-Es, IgG-Pg), у больных колоректальным раком и раком молочной железы.

Материал и методы

Выполнен анализ сывороточных IgG, специфичных к Vp, Es, Pg, в трех группах женщин в период постменопаузы. Первая группа включала 219 женщин с КРР, средний возраст – 66 ± 7 лет; вторую составили 1469 женщин с РМЖ, средний возраст – 64 ± 8 лет; в третью вошла 401 условно здоровая женщина без онкопатологии, средний возраст – 57 ± 6 лет. Сыворотки крови условно здоровых женщин получены в областном центре крови, а женщин с РМЖ и КРР – в областном клиническом онкологическом диспансере г. Кемерово. Письменное согласие на забор периферической крови получено от всех женщин, принимавших участие в исследовании, согласно установленным Хельсинкской декларацией 1975 г. и утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 этическим нормам.

Исследования проводились по методике неконкурентного иммуноферментного анализа, описанного ранее [9], с использованием в качестве адсорбированных антигенов конъюгатов Es, Pg и Vp с бычьим сывороточным альбумином (БСА) и анти-IgG антитела, меченные пероксидазой хрена, для выявления связавшихся антител. Уровни исследуемых антител выражали в условных единицах, рассчитанных по формуле

$$\text{IgG-X} = (\text{OD}_{\text{X-БСА}} - \text{OD}_{\text{БСА}}) / \text{OD}_{\text{БСА}}$$

где X = Vp, Es, Pg; $\text{OD}_{\text{X-БСА}}$ – оптическая плотность связывания с конъюгатом гаптен-БСА; $\text{OD}_{\text{БСА}}$ – связывание с БСА.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoftInc., USA). Ненормальность распределения данных подтверждали критерием Шапиро–Уилка. Статистически значимые различия между группами определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, log-регрессии и критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации, при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения пороговых значений уровней АТ (cut-off) использовался ROC-анализ [11]. Оптимальные соотношения чувствительности и специфичности оценивались по наименьшему расстоянию от точки (0,1) до точки на кривой по формуле

$$L = \sqrt{(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2},$$

где L – расстояние от точки (0,1) до точки на кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Ассоциации исследуемых IgG с КРР и РМЖ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости.

Результаты

В сравниваемых группах рассчитаны медианы уровней исследуемых антител и их индивидуальных соотношений (IgG-Vp/IgG-Es, IgG-Vp/IgG-Pg, IgG-Es/IgG-Pg) (табл. 1). Медианы уровней IgG-Vp и IgG-Es оказались значимо выше у больных КРР и РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами, для IgG-Pg достоверных различий не обнаружено. Уровни индивидуальных соотношений IgG-Vp/IgG-Es, IgG-Vp/IgG-Pg, IgG-Es/IgG-Pg также были значимо выше у больных РМЖ и КРР. При сравнении уровней IgG между РМЖ и КРР значимо более высокие значения были обнаружены для IgG-Vp и соотношений IgG-Vp/IgG-Es, IgG-Vp/IgG-Pg у больных КРР.

Анализ данных с помощью множественной log-регрессии не выявил достоверного влияния возраста на уровень антител и их индивидуальных соотношений (данные не представлены). Пороговые значения уровней антител и их индивидуальных соотношений (cut-off), по которым больные КРР и здоровые женщины имели наиболее значимые различия, рассчитали с помощью ROC-анализа. Рассчитанные значения cut-off составили: для IgG-Vp=7, для IgG-Es=6, для IgG-Pg=4; по индивидуальным соотношениям соответственно: IgG-Vp/IgG-Es=1, IgG-Vp/IgG-Pg=1,5, IgG-Es/IgG-Pg=1,5. В табл. 2 и 3 приведены результаты сравнения.

Частота встречаемости высоких уровней IgG-Vp, IgG-Es, а также соотношений IgG-Vp/IgG-Es, IgG-Vp/IgG-Pg и IgG-Es/IgG-Pg была выше у больных КРР по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,01$). Наибольшие различия между группами были выявлены для соотношения IgG-Vp/IgG-Pg с OR = 7,8. Для IgG-Pg достоверных различий не получено. При сравнении больных РМЖ со здоровыми женщинами были получены аналогичные результаты. Наибольшие различия между группами также были выявлены при анализе соотношения IgG-Vp/IgG-Pg (OR=4,5). Высокие значения IgG-Vp/IgG-Pg > 1,3 у больных РМЖ встречались значимо чаще, чем у здоровых женщин (71 % vs 36 %). Различия по IgG-Pg обнаружены не были.

Провели сравнение больных КРР и РМЖ по уровням исследуемых антител и их индивидуальных соотношений с учетом значений cut-off, рассчитанных для каждого из этих заболеваний (табл. 4). Частота и высоких уровней IgG-Vp > 7, и соотношений IgG-Vp/IgG-Es > 1, IgG-Vp/IgG-Pg > 1,5

Таблица 1/Table 1

Медианы уровней IgG к Bp, Es и Pg и их соотношений у здоровых женщин и больных КРР и РМЖ (Q₂₅-Q₇₅)

Median levels of IgG to Bp, Es and Pg and their ratios in healthy women and patients with CRC and breast cancer (Q₂₅-Q₇₅)

Антитела/ Antibody	1. Здоровые женщины/ Healthy women (n=401)	2. Больные КРР/ CRC patients (n=219)	3. Больные РМЖ/ Breast cancer patients (n=1469)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
IgG-Bp	4,32 (2,7-7,0)	9,19 (5,4-14,1)	7,00 (2,7-7,0)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
IgG-Es	5,36 (3,2-8,3)	6,83 (4,3-10,6)	6,12 (3,2-8,3)	0,0010	0,0001	0,1000
IgG-Pg	4,10 (2,6-6,5)	4,06 (2,3-6,8)	3,95 (2,6-6,5)	0,5807	0,3512	0,9013
IgG-Bp/IgG-Es	0,85 (0,6-1,1)	1,24 (1,0-1,6)	1,07 (0,6-1,1)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
IgG-Bp/IgG-Pg	1,08 (0,7-1,6)	1,98 (1,5-2,8)	1,68 (0,7-1,6)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
IgG-Es/IgG-Pg	1,31 (0,9-1,8)	1,58 (1,2-2,2)	1,58 (0,9-1,8)	<0,0001	<0,0001	0,2031

Таблица 2/Table 2

Частота низких и высоких уровней IgG к Bp, Es, Pg и их соотношений у здоровых женщин и больных КРР
Frequencies of low and high levels of IgG to Bp, Es, Pg and their ratios in healthy women and patients with CRC

Соотношения антител/ Antibody ratios	Здоровые женщины/ Healthy women (n=401)	Больные КРР/ CRC patients (n=219)	χ ² (p)	OR (95 % CI)
IgG-Bp ≤ 7	302 (75 %)	75 (34 %)	98,5 (<0,0001)	0,2 (0,1-0,2)
IgG-Bp > 7	99 (25 %)	144 (66 %)		5,9 (4,1-8,5)
IgG-Es ≤ 6	221 (55 %)	91 (42 %)	9,9 (0,0021)	0,6 (0,4-0,8)
IgG-Es > 6	180 (45 %)	128 (58 %)		1,7 (1,3-2,4)
IgG-Pg ≤ 4	199 (50 %)	108 (49 %)	0,0 (0,9900)	1,0 (0,7-1,4)
IgG-Pg > 4	202 (50 %)	111 (51 %)		1,0 (0,7-1,4)
IgG-Bp/IgG-Es ≤ 1	266 (66 %)	58 (26 %)	88,6 (<0,0001)	0,2 (0,1-0,3)
IgG-Bp/IgG-Es > 1	135 (34 %)	161 (74 %)		5,6 (3,9-8,0)
IgG-Bp/IgG-Pg ≤ 1,5	287 (72 %)	54 (25 %)	124,1 (<0,0001)	0,1 (0,1-0,2)
IgG-Bp/IgG-Pg > 1,5	114 (28 %)	165 (75 %)		7,8 (5,4-11,4)
IgG-Es/IgG-Pg ≤ 1,5	249 (62 %)	91 (42 %)	23,3 (<0,0001)	0,4 (0,3-0,6)
IgG-Es/IgG-Pg > 1,5	152 (38 %)	128 (58 %)		2,3 (1,7-3,3)

Таблица 3/Table 3

Частота низких и высоких уровней IgG к Bp, Es, Pg и их соотношений у здоровых женщин и больных РМЖ

Frequencies of low and high levels of IgG to Bp, Es, Pg and their ratios in healthy women and breast cancer patients

Соотношения антител/ Antibody ratios	Здоровые женщины/ Healthy women (n=401)	Больные РМЖ/ Breast cancer patients (n=1469)	χ ² (p)	OR (95 % CI)
IgG-Bp ≤ 6	270 (67 %)	637 (43 %)	71,5 (<0,0001)	0,4 (0,3-0,5)
IgG-Bp > 6	131 (33 %)	832 (57 %)		2,7 (2,1-3,4)
IgG-Es ≤ 5	187 (47 %)	562 (38 %)	8,9 (0,0032)	0,7 (0,6-0,9)
IgG-Es > 5	214 (53 %)	907 (62 %)		1,4 (1,1-1,8)
IgG-Pg ≤ 4	199 (50 %)	746 (51 %)	0,1 (0,7213)	1 (0,8-1,3)
IgG-Pg > 4	202 (50 %)	723 (49 %)		1,0 (0,8-1,2)
IgG-Bp/IgG-Es ≤ 1	266 (66 %)	659 (45 %)	57,3 (<0,0001)	0,4 (0,3-0,5)
IgG-Bp/IgG-Es > 1	135 (34 %)	810 (55 %)		2,4 (1,9-3,1)
IgG-Bp/IgG-Pg ≤ 1,3	258 (64 %)	421 (29 %)	171,9 (<0,0001)	0,2 (0,2-0,3)
IgG-Bp/IgG-Pg > 1,3	143 (36 %)	1048 (71 %)		4,5 (3,6-5,7)
IgG-Es/IgG-Pg ≤ 1,4	225 (56 %)	558 (38 %)	41,8 (<0,0001)	0,5 (0,4-0,6)
IgG-Es/IgG-Pg > 1,4	176 (44 %)	911 (62 %)		2,1 (1,7-2,6)

Таблица 4/Table 4

Частота низких и высоких уровней IgG к Bp, Es и Pg и их соотношений у женщин с КРР или РМЖ
Frequencies of low and high levels of IgG to Bp, Es and Pg and their ratios in women with CRC or breast cancer

Соотношения антител/ Antibody ratios	Больные КРР/ CRC patients (n=219)	Больные РМЖ/ Breast cancer patients (n=1469)	χ^2 (p)
IgG-Bp \leq 6	61 (28 %)	637 (43 %)	20,68 ($<0,0001$)
IgG-Bp 6-7	13 (6 %)	100 (7 %)	
IgG-Bp $>$ 7	144 (66 %)	732 (5 %)	
IgG-Es \leq 5	67 (31 %)	562 (38 %)	5,07 (0,0831)
IgG-Es 5-6	23 (11 %)	158 (11 %)	
IgG-Es $>$ 6	128 (59 %)	749 (51 %)	
IgG-Pg \leq 4	107 (49 %)	746 (51 %)	0,22 (0,6426)
IgG-Pg $>$ 4	111 (51 %)	723 (49 %)	
IgG-Bp/IgG-Es \leq 1	57 (26 %)	659 (45 %)	
IgG-Bp/IgG-Es $>$ 1	161 (74 %)	810 (55 %)	27,21 ($<0,0001$)
IgG-Bp/IgG-Pg \leq 1,3	25 (11 %)	421 (29 %)	29,31 (0,0007)
IgG-Bp/IgG-Pg 1,3-1,5	28 (13 %)	171 (12 %)	
IgG-Bp/IgG-Pg $>$ 1,5	165 (76 %)	877 (60 %)	
IgG-Es/IgG-Pg \leq 1,4	78 (36 %)	558 (38 %)	1,21 (0,5418)
IgG-Es/IgG-Pg 1,4-1,5	12 (6 %)	101 (7 %)	
IgG-Es/IgG-Pg $>$ 1,5	128 (59 %)	810 (55 %)	

у больных КРР была значимо выше, чем у больных РМЖ. Максимальные различия между сравниваемыми группами были обнаружены при анализе соотношений IgG-Bp/IgG-Es $>$ 1 (74 % vs 55 %, $p<0,0001$). Достоверных различий частоты высоких уровней антител IgG-Es $>$ 6, IgG-Pg $>$ 4, а также соотношения IgG-Es/IgG-Pg $>$ 1,5 не выявлено.

Обсуждение

Средние значения уровней IgG-Bp в сыворотке крови больных КРР оказались значительно выше и встречались чаще, чем у здоровых женщин, что может являться свидетельством участия метаболитов Bp в канцерогенезе толстой кишки [3, 4]. Частота высоких уровней IgG-Bp и их средние уровни были выше у больных КРР по сравнению с женщинами с РМЖ, по-видимому, за счет непосредственного воздействия ПАУ, поступающих с пищей, на эпителий кишечника, тогда как в случае РМЖ воздействие ПАУ на эпителий молочной железы опосредовано через кровеносную систему.

Средние уровни и частота высоких уровней IgG-Es были выше у больных РМЖ и КРР по сравнению со здоровыми женщинами, в то же время достоверных отличий по IgG-Es между РМЖ и КРР не обнаружено. Также не наблюдалось значимых отличий для IgG-Pg между здоровыми лицами и больными РМЖ и КРР, а также между больными РМЖ и КРР как для средних уровней АТ, так и для частоты высоких уровней. Так как образование аддуктов метаболитов эндогенных стероидов с ДНК

и другими макромолекулами при КРР не исследовалось, не представляется возможным сопоставить процесс индукции канцерогенеза под действием стероидных гормонов со специфическими иммунными реакциями на эти соединения.

При сравнении частоты высоких уровней IgG-Bp/IgG-Es, IgG-Bp/IgG-Pg, IgG-Es/IgG-Pg и их средних значений наиболее часто и более высокие показатели выявлялись у больных КРР и РМЖ по сравнению со здоровыми лицами. Исходя из вышеуказанного, иммуноанализ указанных антител и расчет их соотношений могут служить маркером наличия КРР. Наиболее показательными являются соотношения IgG-Bp/IgG-Es $>$ 1 (OR=5,6, $p<0,0001$) и IgG-Bp/IgG-Pg $>$ 1,5 (OR=7,8, $p<0,0001$).

Влияние исследуемых антител на образование злокачественных новообразований толстой кишки и молочной железы изучено недостаточно. S.S. De Vuck et al. в модельных экспериментах на монослойные энтероциты линии CaCo-2 показали, что моноклональные антитела, имитирующие секреторные, препятствуют, в то время как имитирующие сывороточные антитела, напротив, усиливают транспорт Bp и его метаболитов из просвета кишечника в кровеносное русло [12]. На основе этого исследования можно предположить, что высокие уровни сывороточных IgG-Bp, обнаруженные нами, стимулируют инициацию канцерогенеза, способствуя проникновению Bp из пищи в клетки эпителия толстой кишки. Циркулирующие в крови комплексы Bp со специфическими антителами

диссоциируют, и высвободившийся Вр способен проникать в клетки внутренних органов, в том числе в ткань молочной железы. Образующиеся в клетках-мишенях метаболиты Вр под действием цитохромов Р450 инициируют процессы канцерогенеза. Эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях.

Ранее было показано, что высокое содержание IgG-Es в сыворотке крови у здоровых женщин в постменопаузе коррелирует с повышением уровня IgG-Вр и содержанием Es в крови [13]. Высокие концентрации Es увеличивают риск развития злокачественных заболеваний молочной железы, так как стимулируют пролиферацию клеток-мишеней, а его метаболиты обладают генотоксическим действием. В модельных экспериментах было установлено, что при иммунизации животных против Es у последних наблюдалось повышение содержания Es в крови [14]. Авторы полагают, что специфические антитела против Es, образующиеся после такой иммунизации, связывают Es в сыво-

ротке крови, что приводит к нарушению обратных связей в гипоталамо-гипофизарной системе и как результат – к усилению продукции Es в яичниках. Поэтому весьма вероятно, что повышение уровней IgG-Es способствует повышению содержания в сыворотке крови Es и возрастанию риска возникновения РМЖ.

В то же время при КРР Es и P_g играют протективную роль [15, 16]. Влияние IgG-Вр и IgG-Es на содержание в сыворотке Es и P_g у больных КРР остается неизвестным. Поэтому механизмы иммуностимуляции канцерогенеза толстой кишки под действием этих антител требуют дополнительного изучения.

Заключение

На основании полученных данных появляется возможность разработать тест-систему ранней диагностики РМЖ и КРР, используя иммуноанализ сывороточных IgG-Вр, IgG-Es и IgG-P_g.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 214 с. [*Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 214 p. (in Russian)].
2. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб., 1990, 419 с. [*Khudolei V.V. Carcinogens: characteristics, patterns, mechanisms of action*]. St. Petersburg, 1990, 419 p. (in Russian)].
3. Gunter M.J., Divi R.L., Kulldorff M., Vermeulen R., Haverkos K.J., Kuo M.M., Strickland P., Poirier M.C., Rothman N., Sinha R. Leukocyte polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation and colorectal adenoma. *Carcinogenesis*. 2007; 28(7): 1426–9. doi: 10.1093/carcin/bgm022.
4. Jamin E.L., Riu A., Douki T., Debrauwer L., Cravedi J.P., Zalko D., Audebert M. Combined genotoxic effects of a polycyclic aromatic hydrocarbon (B(a)P) and an heterocyclic amine (PhIP) in relation to colorectal carcinogenesis. *PLoS One*. 2013; 8(3). doi: 10.1371/journal.pone.0058591.
5. Harris D.L., Washington M.K., Hood D.B., Roberts L.J., Ramesh A. Dietary fat-influenced development of colon neoplasia in Apc Min mice exposed to benzo(a)pyrene. *Toxicol Pathol*. 2009; 37(7): 938–46. doi: 10.1177/0192623309351722.
6. Agudo A., Peluso M., Munnia A., Luján-Barroso L., Barricarte A., Amiano P., Navarro C., Sánchez M.J., Quirós J.R., Ardanaz E., Larrañaga N., Tormo M.J., Chirlaque M.D., Rodríguez-Barranco M., Sánchez-Cantalejo E., Cellai F., Bonet C., Sala N., González C.A. Aromatic DNA adducts and breast cancer risk: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Carcinogenesis*. 2017; 38(7): 691–8. doi: 10.1093/carcin/bgx047.
7. Santen R.J., Yue W., Wang J.P. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*. 2015; 99(Pt A): 61–6. doi: 10.1016/j.steroids.2014.08.003.
8. Yu F.L. 17Beta-estradiol epoxidation as the molecular basis for breast cancer initiation and prevention. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002; 11(7): 460–6. doi: 10.1046/j.1440-6047.11.s.7.4.x.
9. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костяноко М.В., Антонов А.В., Титов В.А., Вержибицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммунологический дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого у женщин в постменопаузе. *Медицинская иммунология*. 2018;

- 20(6): 927–34. [*Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Titov V.A., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immunological imbalance in breast cancer and lung cancer in postmenopausal women*. *Medical Immunology*. 2018; 20(6): 927–34. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934.
10. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костяноко М.В., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Брежнева Е.В., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и гормональный баланс у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(1): 61–8. [*Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Brezhneva E.V., Vafin I.A. Immunological phenotype and hormonal balance in postmenopausal women*. *Russian Journal of Immunology*. 2020; 23(1): 61–8. (in Russian)]. doi: 10.15789/1028-7221-007-IPA.
11. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013; 4(2): 627–35.
12. De Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 313(2): 640–6. doi: 10.1124/jpet.104.081034.
13. Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A. Inversion of natural immuno-hormonal interactions under influence of antibodies against environmental chemical carcinogens. *Med Hypotheses*. 2020; 144. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109981.
14. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology*. 1979; 12(3): 139–51. doi: 10.1016/0093-691x(79)90080-3.
15. Hogan A.M., Collins D., Baird A.W., Winter D.C. Estrogen and gastrointestinal malignancy. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 307(1-2): 19–24. doi: 10.1016/j.mce.2009.03.016.
16. Sasso C.V., Santiano F.E., Campo Verde Arboccó F., Zyla L.E., Semino S.N., Guerrero-Gimenez M.E., Pistone Creydt V., López Fontana C.M., Carón R.W. Estradiol and progesterone regulate proliferation and apoptosis in colon cancer. *Endocr Connect*. 2019; 8(3): 217–29. doi: 10.1530/EC-18-0374.

Поступила/Received 27.12.2021
 Одобрена после рецензирования/Revised 20.09.2022
 Принята к публикации/Accepted 11.10.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аверьянов Антон Викторович, ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (Кемерово, Россия). E-mail: Averianov_AV@mail.ru.
Антонов Александр Витальевич, заведующий отделением № 5, ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» (Кемерово, Россия).
Животовский Алексей Станиславович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением № 6, ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» (Кемерово, Россия).

Костянюк Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической и физической химии, Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (Кемерово, Россия).

Вафин Ильгиз Ахматович, главный врач, ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови» (Кемерово, Россия).

Колпинский Глеб Иванович, главный врач, ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (г. Кемерово, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Аверьянов Антон Викторович: иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Антонов Александр Витальевич: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Животовский Алексей Станиславович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Костянюк Михаил Владимирович: иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Вафин Ильгиз Ахматович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Колпинский Глеб Иванович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание № 0286-2021-0008).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность академику РАН Л.Н. Ивановой за советы в выборе направления исследования иммунологических механизмов химического канцерогенеза у человека.

ABOUT THE AUTHORS

Anton V. Averianov, Leading Engineer-Biologist of the Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology – branch of the Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). E-mail: Averianov_AV@mail.ru.

Alexander V. Antonov, MD, Head of Department No. 5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (Kemerovo, Russia).

Alexey S. Zhivotovsky, MD, PhD, Head of Department No. 6, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (Kemerovo, Russia).

Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Organic and Physical Chemistry, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University (Kemerovo, Russia).

Ilgiz A. Vafin, MD, Chief Physician, Kemerovo Regional Blood Center (Kemerovo, Russia).

Gleb I. Kolpinskiy, MD, Head physician, Kuzbass Clinical Diagnostic Center named after A.I. I.A. Kolpinsky (Kemerovo, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anton V. Averianov: enzyme immunoassay, statistical data processing, drafting of the manuscript.

Alexander V. Antonov: collection, processing and analysis of clinical material, critical revision of the manuscript.

Alexey S. Zhivotovsky: collection, processing and analysis of clinical material, critical revision of the manuscript.

Mikhail V. Kostyanko: enzyme immunoassay, statistical data processing, drafting of the manuscript.

Ilgiz A. Vafin: collection, processing and analysis of clinical material, critical revision of the manuscript.

Gleb I. Kolpinskiy: data collection and analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

The work was carried out within the framework of project VI.59.1.1 of the Program of Fundamental Scientific Research of the SB RAS (state order No. 0286-2021-0008).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors express their sincere gratitude to Academician L.N. Ivanova for advice in choosing the direction of research on the immunological mechanisms of chemical carcinogenesis in humans.

Для цитирования: Бузенкова А.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Особенности клеточного состава опухолевой ниши инвазивной протоковой карциномы неспецифического типа молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 59–68. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68

For citation: Buzenkova A.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M. The features of tumor niche cell composition in invasive breast ductal carcinoma of no special type. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 59–68. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТЧНОГО СОСТАВА ОПУХОЛЕВОЙ НИШИ ИНВАЗИВНОЙ ПРОТОВОКОЙ КАРЦИНОМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Бузенкова¹, Л.А. Таширева¹, М.В. Завьялова^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: buzenkova_av@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

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

Аннотация

Рак молочной железы занимает ведущую позицию в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста. Прогрессия опухоли зависит от характера стромально-паренхиматозных отношений. Микроокружение опухоли во многом определяет вариант и степень выраженности прогрессии. Существенным элементом микроокружения является «опухолевая ниша», которая, по существующим представлениям, включает, кроме клеточных элементов иммунной системы, костномозговые клетки-предшественники. В нашем исследовании охарактеризованы параметры опухолевой ниши инвазивной протоковой карциномы молочной железы неспецифического типа (ИПКНТ), ассоциированные с лимфогенным метастазированием. **Цель исследования** – изучение особенностей клеточного состава опухолевой ниши ИПКНТ. **Материал и методы.** В исследование включено 128 больных с диагнозом ИПКНТ T1–3N0–3M0 стадии, в возрасте от 29 до 90 лет, прооперированных в объеме радикальной мастэктомии или секторальной резекции молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией. Морфологическое исследование операционного материала выполнялось по стандартным методикам. Для выявления костномозговых клеток-предшественников готовили суспензии из образцов свежезамороженного операционного опухолевого материала. Применяли антитела против CD34, CD133, CD90, CD11b, CD45, CD202. **Результаты.** Наличие совокупности гемопозитических клеток-предшественников и клеток-предшественников макрофагов в количестве, превышающем 1,24 клетки на 100 опухолевых клеток, ассоциировано с риском развития лимфогенных метастазов и большим размером опухоли. **Заключение.** Результаты проведенного исследования могут быть полезны для понимания сущности опухолевой ниши и ее роли в росте опухоли и лимфогенной прогрессии ИПКНТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевая ниша, преметастатическая ниша, клетки-предшественники, лимфогенное метастазирование.

THE FEATURES OF TUMOR NICHE CELL COMPOSITION IN INVASIVE BREAST DUCTAL CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE

А.В. Buzenkova¹, Л.А. Tashireva¹, М.В. Zavyalova^{1,2}, В.М. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: buzenkova_av@mail.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death in woman of childbearing age. Tumor progression depends on the character of stromal-parenchymal interactions. Tumor microenvironment exerts a key influence on tumor progression. Tumor niche is an important element of the tumor microenvironment. According to existing ideas, tumor niche consists on immune cells and bone marrow progenitor cells. The present study describes the parameters of tumor niche in invasive breast carcinoma of no special type (IC-NST), associated with lymph node metastases. **The purpose of the study** was to investigate the features of tumor niche cell composition in IC-NST. **Material and Methods.** The study included 128 patients with IC-NST (T1–3N0–3M0), who underwent total mastectomy or partial mastectomy with axillary lymph node dissection. The age of the patients ranged from 29 to 90. Histological examination of surgical specimens was carried out in accordance with standard methods. Suspensions of fresh frozen tumor surgical specimens were prepared for the hematopoietic progenitor cells identification. The antibodies against CD34, CD133, CD90, CD11b, CD45, and CD202 were applied. **Results.** The study showed that the total number of hematopoietic stem and progenitor cells and macrophage progenitor cells in an amount exceeding 1.24 cells per 100 tumor cells was associated with the risk of developing lymph node metastases and large tumor size. **Conclusion.** The results obtained may be useful for understanding the role of tumor niche in tumor growth and lymph node metastasis of IC-NST.

Key words: breast cancer, tumor niche, premetastatic niche, progenitor cells, lymph node metastasis.

Введение

Инвазивная протоковая карцинома неспецифического типа молочной железы (ПМЖ) является самой распространенной формой злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. В настоящее время метастатический потенциал опухоли связывают не только с ее паренхиматозным компонентом, но и с особенностями строения и функционирования опухолевой стромы, которая формирует микроокружение, способствующее прогрессии опухоли [3]. В микроокружении опухоли выделяют так называемые опухолевые ниши, которые представлены рекрутируемыми под влиянием опухолевых хемокинов костномозговыми клетками-предшественниками, в частности, гемопоэтическими клетками-предшественниками (HSPCs), эндотелиальными клетками-предшественниками (EPCs), предшественниками макрофагов (MPs) и мезенхимальными стволовыми клетками (MSCs), а также компонентами внеклеточного матрикса, сосудистой сетью, фибробластами и различными иммунными клетками [4]. Компоненты опухолевой ниши обладают разными функциями, однако общий вектор в конечном итоге направлен на прогрессию опухоли. Так, MSCs являются предшественниками фибробластов, формирующих строму опухоли [5]. Опухоль-ассоциированные фибробласты являются компонентом микроокружения, синтезируют и ремоделируют коллагеновые волокна и синтезируют белки межклеточного матрикса, включая фибронектин. Богатые фибронектином, ремоделированные участки ткани являются привлекательными для HSPCs, рекрутированных из костного мозга (КМ) [6]. Входя в состав опухолевых ниш, данная клеточная популяция синтезирует спектр цитокинов, способствующих повышенной проницаемости сосудов, усиленной пролиферации

опухолевых клеток и мобилизации других клеток-предшественников из КМ [7]. EPCs способствуют процессам неоваскуляризации опухоли [8, 9]. Поскольку опухолевая ниша, как правило, формируется на фоне персистирующего воспаления, присутствие в ней MPs – закономерно. MPs дают начало опухоли-ассоциированным макрофагам (TAMs). TAMs секретируют эпидермальный фактор роста (EGF), который, в свою очередь, способствует поддержанию пролиферации опухолевых клеток [10]. Исходя из этих знаний, можно предположить, что HSPCs, MSCs, EPCs и MPs могут быть связаны, как минимум, с двумя показателями, характеризующими злокачественный потенциал опухоли, – ее ростом и способностью к метастазированию. Кроме того, опухолевые ниши, по сути, являются прототипом преметастатических ниш, идентификация которых в настоящее время недоступна для исследователя.

Цель исследования – изучение особенностей клеточного состава опухолевой ниши ИПКНТ (HSPCs, MSCs, EPCs и MPs) с клиническими проявлениями опухолевого процесса.

Материал и методы

В исследование включено 128 больных инвазивной протоковой карциномой неспецифического типа молочной железы (ИПКНТ) T1–3N0–3M0 стадии, в возрасте от 29 до 90 лет (средний возраст – $53,11 \pm 10,2$ года), получавших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2020 г. Диагноз установлен на основании клинических, морфологических и иммуногистохимических критериев (табл. 1). Все пациентки подверглись хирургическому вмешательству в объеме радикальной мастэктомии или секторальной резекции молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией. Исследование проводилось при

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных инвазивной протоковой карциномой неспецифического типа молочной железы

Characteristics of patients with invasive ductal breast carcinoma of no special type

Параметр/Parameter		Частота встречаемости/ Frequency rate
Возраст пациента/ Patients' age	53,11 ± 10,2 года/years	
Молекулярно-генетический подтип/ Molecular subtype	Люминальный A/ Luminal A	37,5 % (48/128)
	Люминальный B/ Luminal B	62,5 % (80/128)
Стадия/ Stage	I	21,9 % (28/128)
	IIA	42,2 % (54/128)
	IIIB	16,4 % (21/128)
	IIIA-C	8,6 % (11/128)
Лимфогенные метастазы/ Lymph node metastasis	Присутствуют/Yes	30,5 % (39/128)
	Отсутствуют/No	51,5 % (66/128)
Гематогенные метастазы/ Hematogenous metastasis	Присутствуют/Yes	0,5 % (7/128)
	Отсутствуют/No	90,6 % (116/128)
Экспрессия ER/ER expression	Присутствуют/Yes	100 % (128/128)
	Отсутствуют/No	0 % (0/128)
Экспрессия PR/PR expression	Присутствуют/Yes	91,4 % (117/128)
	Отсутствуют/No	8,6 % (11/128)
Экспрессия HER2/ HER2 expression	Присутствуют/Yes	5,5 % (7/128)
	Отсутствуют/No	94,5 % (121/128)
Ki67/ Ki67	< 20 %	23,4 % (30/128)
	>20 %	76,6 % (98/128)
Размер опухоли/Tumor size	До 2 см/< 2 cm	25,8 % (33/128)
	2–5 см/2–5 cm	64,8 % (83/128)
Состояние менструальной функции/ Menopausal status	Менопауза/Postmenopausal	56,2 % (72/128)
	Сохранена/Premenopausal	39,8 % (51/128)
Неoadъювантная химиотерапия/ Neoadjuvant chemotherapy	Проводилась/Yes	21,1 % (27/128)
	Не проводилась/No	58,6 % (75/128)
Степень злокачественности/ Degree of malignancy	1	11,7 % (15/128)
	2	66,4 % (85/128)
	3	7,8 % (10/128)
Наличие рецидивов/ Relapse	Есть/Yes	4,7 % (6/128)
	Нет/No	95,3 % (122/128)

информированном согласии больных и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 24.04.15).

Методом дезагрегации из 128 образцов свежемороженого опухолевого материала с помощью BD Medimachine System (BD, USA) были изготовлены клеточные суспензии. Общая клеточность полученных суспензий определялась с помощью Scepter Cell Counter (Merck-Millipore, USA). После Fc-блокирования клеточного концентрата раствором Human TruStain FcX™ Fc Receptor Blocking Solution (Biolegend, San Diego, CA, USA) добавляли моноклональные антитела: APC/Cy7 anti-human CD45 (Clone: HI30, Sony Biotechnology, USA), APC anti-human CD34 (Clone: 581, Sony Biotechnology, USA), Alexa Fluor488 anti-human CD202b (Tie2/

Tek) (Clone: 33.1 (Ab33), Sony Biotechnology, USA), PE/Cy7 anti-human CD11b (Clone: ICRF44, Sony Biotechnology, USA), Purified anti-human CD90 (Thy1) (Clone: 5E10, Sony Biotechnology, USA), BV786 Mouse anti-Human CD133 (Clone: 293C3, BD Opti Build, USA), PerCP/Cy5.5 anti-human CD326 (EpcAM) (Clone:9C4, Sony Biotechnology, USA). Жизнеспособные клетки определяли с помощью 7-аминоактиномицина D (7-AAD, Sony Biotechnology, San Jose, CA, США). После инкубации эритроциты лизировали буфером OptiLyse (Beckman Coulter, Марсель, Франция) и промывали в буфере Cell Wash (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США). Был проведен контроль качества антител. К контрольному образцу добавляли изотипные контрольные антитела в той же концентрации. Иденти-

Таблица 2/Table 2

**Иммунофенотипирование клеток-предшественников
Immunophenotyping of progenitor cells**

Популяция клеток-предшественников/ Progenitor cell subset	Иммунофенотип/Immunophenotype
HSPCs	CD45 _{low} CD34 + CD202-
EPCs	CD45-CD133 + или CD34 + CD202 +
MSCs	CD45-CD133-CD90 +
MPs	CD45 _{low} CD133 + CD11b +

Таблица 3/Table 3

**Количество HSPCs, EPCs, MSCs и MPs в первичной опухоли больных ИПКНТ
HSPCs, EPCs, MSCs and MPs count in primary tumor of patients with IC NST**

Тип клеток/Cells type	Количество, Ме (Q1-Q3)/Count, Me (Q1-Q3)
HSPCs	0,54 (0,22–3,06) p ₁₋₂ =0,048; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ =0,014
EPCs	0,35 (0,19–0,93) p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ =0,733
MSCs	4,47 (1,63–12,77) p ₃₋₄ <0,001
MPs	0,30 (0,14–1,07)

Примечание: p – статистическая значимость различий количества популяций клеток-предшественников в первичной опухоли больных ИПКНТ.

Note: p – statistical significance of progenitor cells subsets' count in primary tumor of patients with IC NST.

Таблица 4/Table 4

**Комбинации различных клеток-предшественников в ткани первичной опухоли менопаузальных больных ИПКНТ в зависимости от статуса лимфогенного метастазирования
Combinations of various progenitor cells subsets in primary tumor of menopausal patients with IC NST depending on the presence of lymphogenic metastasis**

Комбинации клеток-предшественников/ Progenitor cells phenotype combinations	Количество клеток, Ме (Q ₁ -Q ₃)/ Cell count, Me (Q1-Q3)	
	Лимфогенные метастазы отсутствуют/ Absence of lymphogenic metastasis (n=15)	Лимфогенные метастазы присутствуют/ Presence of lymphogenic metastasis (n=9)
HSPCs + EPCs + MSCs	4,22 (1,82–12,64)	6,23 (3,27–16,85) p=0,297
HSPCs + MPs + MSCs	4,81 (1,77–12,98)	6,74 (3,25–16,38) p=0,330
EPCs + MPs + MSCs	4,63 (1,72–9,73)	6,97 (2,89–13,07) p=0,525
HSPCs + EPCs + MPs	0,93 (0,56–2,34)	2,14 (1,40–5,07) p=0,110
HSPCs + EPCs	0,59 (0,42–1,75)	1,85 (0,94–4,25) p=0,088
HSPCs + MSCs	4,07 (1,58–12,24)	5,25 (3,15–16,12) p=0,365
HSPCs + MPs	0,60 (0,26–1,46)	1,93 (1,19–3,83) p=0,049
EPCs + MPs	0,65 (0,42–1,32)	0,63 (0,37–2,16) p=0,868
EPCs + MSCs	3,90 (1,65–8,81)	5,59 (2,43–12,62) p=0,664
MSCs + MPs	4,48 (1,49–9,33)	5,95 (2,73–11,83) p=0,616

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой без лимфогенных метастазов.

Note: p – statistical significance comparing to the patients group with absence of lymphogenic metastasis.

фикацию клеток проводили по иммунофенотипам, представленным в табл. 2. Относительное количество клеток-предшественников рассчитывали и выражали в клетках на 100 опухолевых клеток.

Для статистической обработки данных использован пакет программ IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, USA). Нормальность распределения количественных показателей оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Параметры, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). Для сравнения частот встречаемости использовался точный критерий Фишера. Оценка достоверности различий между двумя независимыми выборками осуществлялась при помощи критерия Манна–Уитни. Для оценки различий параметров нескольких независимых выборок применяли критерий Краскела–Уоллиса. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ использовался для оценки влияния факторов на риск события. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исследованы особенности клеточного состава опухолевой ниши ИПКНТ. Первоначально оценивались частота и количество HSPCs, EPCs, MSCs и MPs в ткани первичной опухоли. Установлено, что в исследуемых образцах первичной опухоли HSPCs, EPCs, MSCs и MPs присутствовали в 100 % случаев ($p < 0,05$). Количество каждой популяции клеток-предшественников стандартизовано на 100 опухолевых клеток. Самой представительной клеточной популяцией являлись MSCs – 4,47 (1,63–12,77) клеток. Далее, в порядке убывания количества: HSPCs – 0,54 (0,22–3,06) клеток, EPCs – 0,35 (0,19–0,93) клеток и MPs – 0,30 (0,14–1,07) клеток ($p < 0,05$) (табл. 3). Стоит отметить, что количество HSPCs было значительно больше, чем EPCs и MPs ($p < 0,05$), а значения EPCs и MPs не различались между собой ($p > 0,05$). Значительное преобладание MSCs в ткани первичной опухоли представляется закономерным, поскольку данная клеточная популяция является предшественником фибробластов, формирующих строму опухоли.

Индикатором прогрессирования опухолевого процесса были выбраны метастатический статус регионарных лимфатических узлов и размер первичного опухолевого узла. Следует подчеркнуть, что в исследовании оценивалась связь не только отдельных популяций клеток-предшественников, но и сумм их различных комбинаций с параметрами опухолевой прогрессии (табл. 4 и 7), поскольку, как полагают, опухолевая ниша – это, прежде всего, совокупность клеток.

Установлено, что количество отдельных популяций клеток-предшественников и количество различных комбинаций клеток-предшественников не были ассоциированы с метастатическим стату-

сом регионарных лимфоузлов у больных ИПКНТ ($p > 0,05$). Однако, учитывая возможное влияние отсутствия репродуктивной функции больных ИПКНТ на прогрессирование заболевания, в связи с резким изменением гормонального фона женщины, количественные показатели различных комбинаций клеток-предшественников также были рассчитаны в группе менопаузальных больных (табл. 4). Было установлено, что в ткани первичной опухоли у пациенток, находящихся в менопаузальном периоде, количество HSPCs + MPs было значительно большим при наличии лимфогенных метастазов по сравнению с пациентками, у которых лимфогенные метастазы отсутствовали ($p = 0,049$). Стоит отметить, что в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией разницы в количестве различных комбинаций клеток-предшественников не обнаружено ($p > 0,05$).

Данные Рос-анализа подтвердили наличие ассоциативной связи между статусом регионарных лимфоузлов и количественным значением комбинации HSPCs + MPs в ткани ИПКНТ (рис. 1). С риском развития лимфогенных метастазов ассоциировано наличие в опухоли менопаузальных больных с люминальным РМЖ совокупности HSPCs и MPs в количестве, превышающем 1,24 клетки на 100 опухолевых клеток. Однофакторный и многофакторный анализ показали, что сумма HSPCs + MPs, превышающая 1,24 клетки на 100 опухолевых клеток, является независимым и не-

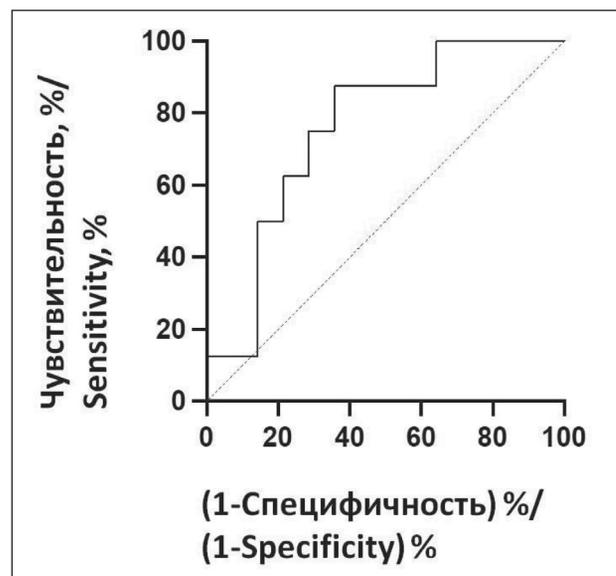


Рис. 1. ROC-кривая предиктивной значимости количества HSPCs + MPs для определения наличия лимфогенных метастазов.

Площадь под кривой – 0,758 (95 % ДИ 0,553–0,937), $p = 0,048$.

Пороговое значение параметра – 1,24 клетки, чувствительность – 75 %, специфичность – 71 %

Fig. 1. ROC curve of the predictive significance of HSPCs + MPs cells count for defining the presence of lymphogenic metastasis. Area under the curve – 0,758 (95 % CI 0,553 – 0,937), $p = 0,048$.

Cut-off of the parameter – 1,24 cells, sensitivity – 75 %, specificity – 71 %

Таблица 5/ Table 5

Анализ предикторной значимости клиничко-патологических параметров и отдельных компонентов опухолевой ниши в определении статуса лимфогенного метастазирования больных ИПКНТ
Analysis of predictive significance of clinicopathological parameters and certain elements of tumor niche in determination of lymphogenic metastasis in patients with IC NST

Параметры/Parameters	Однофакторный анализ/ Univariate analysis		Многофакторный анализ/ Multivariate analysis	
	ОШ (95 % ДИ)/ OR (95 % CI)	p-value	ОШ (95 % ДИ)/ OR (95 % CI)	p-value
Возраст больных <50 vs ≥ 50/ Patients' age <50 vs ≥ 50	1,23 (0,69–2,15)	0,498	1,23 (0,69–2,19)	0,487
Распространенность опухолевого процесса T1–2 vs T3–4 / Extension of the primary tumor T1–2 vs T3–4	1,54 (0,96–2,47)	0,075	1,55 (0,96–2,50)	0,071
Степень злокачественности 1–2 vs 3 / Grade of malignancy 1–2 vs 3	1,34 (0,69–2,59)	0,380	1,19 (0,24–5,83)	0,831
Экспрессия Ki67 <20 vs ≥20 / Ki67 expression <20 vs ≥20	1,00 (0,98–1,02)	0,733	1,04 (0,97–1,12)	0,295
Her2/neu 1(нет) vs 2(есть) / Her2/neu 1(no) vs 2(yes)	0,92 (0,63–1,35)	0,680	0,44 (0,15–1,29)	0,137
Сумма HSPCs + MPs, стандартизация на 100 опухолевых клеток <1,24 vs >1,24 / HSPCs + MPs total sum, standartization on 100 tumor cells <1.24 vs >1.24	3,29 (1,09–42,18)	0,041	2,96 (1,05–41,73)	0,040

Таблица 6/ Table 6

Количество HSPCs, EPCs, MSCs и MPs в первичной опухоли больных ИПКНТ в зависимости от размера опухоли
HSPCs, EPCs, MSCs and MPs count in primary tumor of patients with IC NST depending on tumor size

Тип клеток/Cells type	Количество клеток, Ме (Q ₁ -Q ₃)/Cell count, Me (Q ₁ -Q ₃)	
	До 2 см/<2 cm (n=33)	2–5 см/2–5 cm (n=83)
MSCs	5,10 (1,46–16,83)	5,01 (1,85–12,73) p=0,764
HSPCs	0,32 (0,16–0,74)	0,84 (0,25–3,99) p=0,126
EPCs	0,23 (0,06–0,75)	0,39 (0,22–1,16) p=0,214
MPs	0,15 (0,03–0,50)	0,50 (0,19–1,59) p=0,058

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой – размер первичной опухоли до 2 см.

Note: p – statistical significance comparing to the patients group with the primary tumor size of less than 2 cm.

благоприятным признаком высокого риска лимфогенного метастазирования (табл. 5).

Далее оценивалась связь количества отдельных популяций HSPCs, EPCs, MSCs и MPs в ткани ИПКНТ и размера первичного опухолевого узла (табл. 6). Установлено, что на уровне тенденции величина первичной опухоли связана с количеством MPs. Их большее количество наблюдалось у пациенток с большим размером первичной опухоли (p=0,058). Также важно было установить, ассоциированы ли количественные показатели различных комбинаций клеток-предшественников в ткани первичной опухоли с ее размером (табл. 7). Нами показано, что с большим размером первичного опу-

холевого узла связано присутствие в опухолевой нише HSPCs и MPs (p=0,039). Кроме того, EPCs, в совокупности с вышеуказанными клеточными популяциями, также могут способствовать формированию опухоли большего размера на уровне тенденции (HSPCs + EPCs + MPs, p=0,058; EPCs + MPs, p=0,078; HSPCs + EPCs, p=0,088).

Предикторная ценность суммы HSPCs и MPs подтверждена методом Рос-анализа (рис. 2). Наличие в микроокружении опухоли совокупности HSPCs и MPs в количестве, большем или равном 1,24 клетки при стандартизации на 100 опухолевых клеток, ассоциировано с большим размером первичного опухолевого узла у больных ИПКНТ.

Таблица 7/Table 7

Комбинации различных клеток-предшественников в ткани первичной опухоли больных ИПКНТ, взаимосвязь с размером опухоли

Combinations of various progenitor cells subsets in primary tumor of patients with IC NST, association with tumor size

Комбинации клеток-предшественников/ Progenitor cells phenotype combinations	Количество клеток, Ме (Q ₁ -Q ₃)/ Cell count, Me (Q1-Q3)	
	До 2 см/< 2 см (n=33)	2–5 см/2–5 см (n=83)
HSPCs + EPCs + MSCs	5,75 (1,66–18,66)	6,95 (3,57–17,06) p=0,460
HSPCs + MPs + MSCs	5,73 (1,57–18,37)	7,29 (3,58–16,78) p=0,427
EPCs + MPs + MSCs	5,74 (1,58–17,66)	6,37 (3,24–14,96) p=0,604
HSPCs + EPCs + MPs	0,96 (0,23–2,10)	2,30 (0,95–6,29) p=0,058
HSPCs + EPCs	0,65 (0,21–1,76)	1,84 (0,60–5,09) p=0,088
HSPCs + MSCs	5,42 (1,55–18,10)	5,96 (3,43–15,51) p=0,530
HSPCs + MPs	0,63 (0,18–1,34)	2,02 (0,65–5,61) p=0,039
EPCs + MPs	0,47 (0,13–1,09)	0,91 (0,52–2,29) p=0,078
EPCs + MSCs	5,43 (1,56–17,39)	5,78 (2,25–13,90) p=0,139
MSCs + MPs	5,41 (1,47–17,10)	6,15 (2,91–13,79) p=0,196

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой – размер опухоли до 2 см.

Note: p – statistical significance comparing to the patients group with the primary tumor size of less than 2 cm.

Таблица 8/Table 8

Анализ предикторной значимости клиничко-морфологических параметров и отдельных компонентов опухолевой ниши в определении размера опухоли больных ИПКНТ

Analysis of predictive significance of clinicopathological parameters and certain elements of tumor niche in determination of tumor size in patients with IC NST

Параметры/Parameters	Однофакторный анализ/ Univariate analysis		Многофакторный анализ/ Multivariate analysis	
	ОШ (95 % ДИ)/ OR (95 % CI)	p-value	ОШ (95 % ДИ)/ OR (95 % CI)	p-value
Возраст больных <50 vs ≥ 50/Patients' age <50 vs ≥ 50	1,46 (0,80–2,64)	0,209	0,26 (0,02–3,69)	0,319
Сохранена менструальная функция vs менопауза/ Premenopausal vs postmenopausal	1,05 (0,53–2,07)	0,884	0,33 (0,09–1,15)	0,081
Экспрессия ER нет vs есть/ER expression no vs yes	1,13 (0,44–2,87)	0,797	0,36 (0,04–3,06)	0,351
Экспрессия PR нет vs есть/PR expression no vs yes	1,19 (0,56–2,53)	0,660	2,06 (0,50–8,48)	0,315
Экспрессия Ki67 <20 vs ≥20/Ki67 expression <20 vs ≥20	1,01 (0,99–1,03)	0,584	1,02 (0,98–1,05)	0,371
Her2neu нет vs есть/Her2/neu no vs yes	0,68 (0,46–1,01)	0,056	0,80 (0,49–1,31)	0,387
Степень злокачественности 1–2 vs 3 / Grade of malignancy 1–2 vs 3	1,10 (0,54–2,22)	0,790	0,85 (0,31–2,27)	0,739
Молекулярно-генетический тип Люм. А vs Люм. В/ Molecular subtype Luminal A vs Luminal B	0,96 (0,58–1,59)	0,879	0,93 (0,31–2,76)	0,893
НАХТ нет vs есть/Neoadjuvant chemotherapy no vs yes	0,67 (0,31–1,45)	0,314	0,91 (0,33–2,49)	0,859
Сумма HSPCs + MPs, стандартизация на 100 опухолевых клеток <1,24 vs >1,24/ HSPCs + MPs total sum, standartization on 100 tumor cells <1.24 vs >1.24	3,37 (1,11–62,84)	0,039	3,02 (1,03–73,82)	0,036

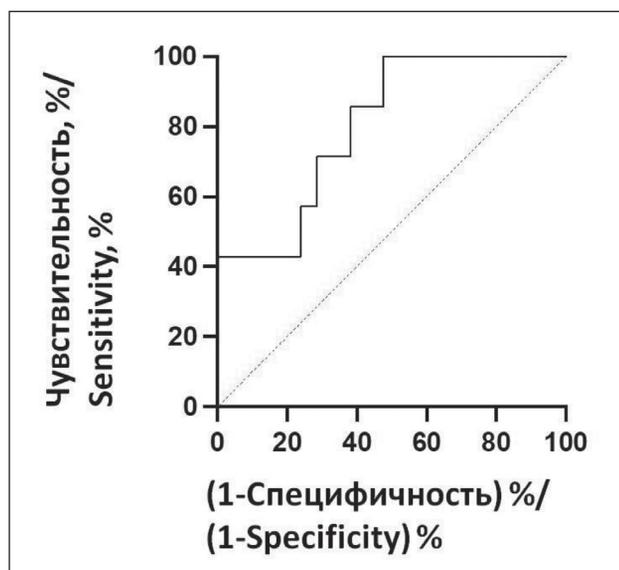


Рис. 2. ROC-кривая предиктивной значимости количества HSPCs + MPs для определения большего размера первичной опухоли. Площадь под кривой – 0,802 (95 % ДИ 0,627–0,978), $p=0,018$. Пороговое значение параметра – 1,24, чувствительность – 86 %, специфичность – 62 %

Fig. 2. ROC curve of the predictive significance count of HSPCs + MPs cells for defining the bigger size of tumor. Area under the curve – 0,802 (95 % CI 0,627–0,978), $p=0,018$. Cut-off of the parameter – 1,24 cells, sensitivity – 86 %, specificity – 62 %

Для того чтобы выявить предикторы большей величины первичной опухоли у больных ИПКНТ, был использован однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 8), в результате которого были установлены параметры опухолевой ниши ИПКНТ, ассоциированной с прогрессированием заболевания, а именно: совокупное количество HSPCs и MPs в первичной опухоли пациенток более 1,24 клетки на 100 опухолевых клеток – независимый предиктор большего размера первичной опухоли ($p=0,036$), а также развития лимфогенного метастазирования ($p=0,040$).

Обсуждение

По данным литературы, в состав опухолевой ниши входят различные популяции клеток-предшественников, каждая из которых выполняет ряд определенных функций. Известно, что MSCs являются источником опухоль-ассоциированных фибробластов, которые участвуют в формировании стромы опухоли, синтезируют и моделируют волокнистый компонент стромы, а также синтезируют фибронектин. Кроме того, MSCs способствуют пролиферации и метастазированию опухолевых клеток, участвуя в процессах ангиогенеза и формирования иммуносупрессивного микроокружения опухоли [11, 12]. Ремоделированные участки, богатые фибронектином, являются привлекательными для HSPCs, рекрутированных из костного мозга [6]. HSPCs, в свою очередь, вырабатывают спектр цитокинов, под действием которых про-

исходит рекрутирование различных популяций клеток-предшественников из костного мозга как в первичный опухолевый очаг, так и в области потенциального формирования метастазов [7].

Немаловажным фактором для развития опухоли является образование в ней собственной сосудистой сети, в связи с чем присутствие EPCs в опухолевой нише закономерно. Интересно отметить, что целенаправленное рекрутирование EPCs из костного мозга наблюдается на стадии опухолевой прогрессии и прекращается в тот момент, когда опухоль перестает расти [13]. MPs дают начало опухоль-ассоциированным макрофагам (TAMs). TAMs являются наиболее распространенной клеточной популяцией, участвующей в процессе воспаления и инициирующей различные стадии развития рака молочной железы за счет участия в процессах ангиогенеза, инвазии опухоли и ремоделировании матрикса [14, 15]. Кроме того, TAMs вырабатывают эпидермальный фактор роста (EGF), который благоприятствует неконтролируемому росту и делению опухолевых клеток [10].

Однако до настоящего времени не установлено, какие совокупности клеток-предшественников, формирующих опухолевые ниши, являются ключевыми в процессах роста первичного опухолевого узла и развития лимфогенных метастазов. По данным исследования установлено, что большее количество HSPCs и MPs в опухолевой нише ассоциировано с большим размером первичного опухолевого узла.

В условиях хронического воспаления в микроокружении опухоли эндотелий микроциркуляторного русла экспрессирует на своей поверхности VCAM1, обладающий способностью связывать интегрин гемопоэтических клеток-предшественников (VLA4) [16]. Поступающие в очаг воспаления HSPCs секретируют спектр цитокинов, которые привлекают другие популяции клеток-предшественников, в том числе и MPs [17] как популяцию, вовлеченную в воспалительный процесс. Кроме того, имеются данные, согласно которым повышенное содержание M2 макрофагов в ткани опухоли молочной железы коррелирует с ее большим размером [18]. Формирование лимфогенных метастазов также было возможным только при наличии совокупности HSPCs и MPs, а не отдельных клеточных популяций в нише ИПКНТ. Данный результат подтверждает представления о том, что ниша – это совокупность клеток-предшественников, создающих оптимальные условия для роста и развития опухоли. Считается, что одной из причин смертности больных РМЖ является лимфогенная генерализация с канцероматозом плевры, поражением лимфоузлов средостения и массивным метастатическим поражением легких [19]. Полученные результаты могут послужить основой для понимания механизмов и разработки инструментов прогнозирования данной формы прогрессии.

Таким образом, две из четырех изучаемых популяций клеток-предшественников были значимо связаны с параметрами опухолевой прогрессии. Присутствие HSPCs и MPs в микроокружении опухоли было сопряжено с формированием первичного опухолевого узла большего размера и возникновением лимфогенных метастазов у больных ИПКНТ.

Заключение

Опухолевая ниша с наличием в ее составе HSPCs и MPs связана с формированием первичного опухолевого узла большего размера и риском развития лимфогенных метастазов у больных ИПКНТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1134–50. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
2. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7(1): 34–40. [Kaprin A.D., Aleksandrova L.M., Starinsky V.V., Mamontov A.S. Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018; 7(1): 34–40. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20187134-40.
3. Zaltnai A. Molecular aspects of stromal-parenchymal interactions in malignant neoplasms. *Curr Mol Med*. 2006; 6(6): 685–93. doi: 10.2174/156652406778195053.
4. Psaila B., Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(4): 285–93. doi: 10.1038/nrc2621.
5. Augsten M. Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment. *Front Oncol*. 2014; 4: 62. doi: 10.3389/fonc.2014.00062.
6. Luo H., Tu G., Liu Z., Liu M. Cancer-associated fibroblasts: a multifaceted driver of breast cancer progression. *Cancer Lett*. 2015; 361(2): 155–63. doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.018.
7. Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., Brooks M.W., Bell G.W., Richardson A.L., Polyak K., Tubo R., Weinberg R.A. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007; 449(7162): 557–63. doi: 10.1038/nature06188.
8. Sepúlveda P., Martínez-León J., García-Verdugo J.M. Neovascularization with endothelial precursors for the treatment of ischemia. *Transplant Proc*. 2007; 39(7): 2089–94. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.07.009.
9. Timmermans F., Plum J., Yöder M.C., Ingram D.A., Vandekerckhove B., Case J. Endothelial progenitor cells: identity defined? *J Cell Mol Med*. 2009; 13(1): 87–102. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00598.x.
10. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res*. 2006; 66(2): 605–12. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4005.
11. Cuijffo B.G., Karnoub A.E. Mesenchymal stem cells in tumor development: emerging roles and concepts. *Cell Adh Migr*. 2012; 6(3): 220–30. doi: 10.4161/cam.20875.
12. Nishimura K., Semba S., Aoyagi K., Sasaki H., Yokozaki H. Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells. *Pathobiology*. 2012; 79(6): 290–306. doi: 10.1159/000337296.
13. Botelho M.C., Alves H. Endothelial Progenitor Cells in Breast Cancer. *Int J Immunother Cancer Res*. 2016; 2: 1–2.
14. Sica A., Larghi P., Mancino A., Rubino L., Porta C., Totaro M.G., Rimoldi M., Biswas S.K., Allavena P., Mantovani A. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol*. 2008; 18(5): 349–55. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004.
15. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*. 2014; 41(1): 49–61. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
16. Fox J.M., Chamberlain G., Ashton B.A., Middleton J. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Haematol*. 2007; 137(6): 491–502. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06610.x.
17. Oberoi P., Kamenjarin K., Ossa J.F.V., Uherek B., Bönig H., Wels W.S. Directed Differentiation of Mobilized Hematopoietic Stem and Progenitor Cells into Functional NK cells with Enhanced Antitumor Activity. *Cells*. 2020; 9(4): 811. doi: 10.3390/cells9040811.
18. Jayasingam S.D., Citartan M., Thang T.H., Mat Zin A.A., Ang K.C., Ch'ng E.S. Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages Into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice. *Front Oncol*. 2020; 9: 1512. doi: 10.3389/fonc.2019.01512.
19. Klimek M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosa: systematic review and meta-analysis of case reports, 1970–2018. *Postgrad Med*. 2019; 131(5): 309–18. doi: 10.1080/00325481.2019.1595982.

Поступила/Received 09.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 12.09.2022

Принята к публикации/Accepted 29.09.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бузенкова Ангелина Владиславовна, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7187-6449. Researcher ID (WOS): AAB-3089-2019. Author ID (Scopus): 57203807052. ORCID: 0000-0001-5100-3592.

Таширева Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бузенкова Ангелина Владиславовна: проведение проточной цитометрии, статистическая обработка результатов, написание статьи.

Таширева Любовь Александровна: статистическая обработка результатов, написание статьи.

Завьялова Марина Викторовна: редактирование статьи, обсуждение результатов.

Перельмутер Владимир Михайлович: редактирование статьи, обсуждение результатов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-75-30016; Оборудование ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Angelina V. Buzenkova, MD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-3089-2019. Author ID (Scopus): 57203807052. ORCID: 0000-0001-5100-3592.

Lyubov A. Tashireva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. ORCID: 0000-0001-9429-9813. Author ID (Scopus): 36711031100.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Author ID (Scopus): 8091317300.

AUTHOR CONTRIBUTION

Angelina V. Buzenkova: flow cytometry, statistical processing of the results, writing the article.

Lyubov A. Tashireva: statistical processing of the results, writing the article.

Marina V. Zavyalova: editing the article, discussion of the results.

Vladimir M. Perelmuter: editing the article, the discussion of the results.

Funding

The study was carried out within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 19-75-30016; Equipment of the Center for Collective Use «Medical Genomics» of the Tomsk NIMC.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Завьялова М.В., Лоос Д.М., Письменный Д.С., Дурова А.А., Андрюхова Е.С., Родионов Е.О., Миллер С.В., [Тузиков С.А.], Панкова О.В., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от внутриопухолевой гетерогенности немелкоклеточного рака легких у пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 69–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-69-81

For citation: Zavyalova M.V., Loos D.M., Pismenny D.S., Durova A.A., Andryukhova E.S., Rodionov E.O., Miller S.V., [Tuzikov S.A.], Pankova O.V., Tashireva L.A., Vtorushin S.V., Perelmutter V.M. Features of lymph node metastasis depending on intratumoral heterogeneity of non-small cell lung cancer in patients with different morphological changes in the bronchial epithelium. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 69–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-69-81

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВНУТРИОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

М.В. Завьялова^{1,2}, Д.М. Лоос², Д.С. Письменный^{1,2}, А.А. Дурова²,
Е.С. Андрюхова², Е.О. Родионов¹, С.В. Миллер¹, С.А. Тузиков^{1,2},
О.В. Панкова¹, Л.А. Таширева¹, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: zavyalovamv@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – изучить связи морфологического разнообразия немелкоклеточного рака легкого с частотой лимфогенного метастазирования в группах больных с разным состоянием эпителия в смежных с опухолью бронхах. **Материал и методы.** Исследовали операционный материал от 90 больных немелкоклеточным раком легкого, проходивших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2017 г. Гистологический тип рака определяли согласно классификации WHO (2020). В паренхиматозном компоненте аденокарциномы выделяли структуры типа lepidic, ацинарные, папиллярные, микропапиллярные, солидные и одиночные опухолевые клетки. В паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы выделяли 5 типов структур: (1) с орогованием, (2) состоящий из атипичных клеток шиповатого типа без орогования, (3) состоящий из атипичных клеток базалоидного типа, (4) построенный из атипичных клеток с резко выраженным полиморфизмом, (5) одиночные опухолевые клетки. **Результаты.** В группе больных с изолированной базальноклеточной гиперплазией в случаях с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов реже был обнаружен ацинарный (37 %), папиллярный (29 %) и солидный (27 %) паттерны по сравнению с наблюдениями, когда лимфогенных метастазов не было (63 %; $p=0,05$; 71 %; $p=0,05$; 73 %; $p=0,01$ соответственно). У пациентов с изолированной базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия в случаях с наличием лимфогенного метастазирования в паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы реже выявлялись структуры 1-го (с орогованием) (17 %), 2-го (шиповатый паттерн) (33 %) и 4-го (полиморфный паттерн) (29 %) типов по сравнению со случаями, когда метастазов в регионарных лимфоузлах не было (83 %; $p=0,01$; 67 %; $p=0,02$ и 71 %; $p=0,01$ соответственно). В группе больных с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с метастатическим поражением лимфоузлов чаще были обнаружены шиповатый паттерн (65 %), базалоидный паттерн (100 %), полиморфный паттерн (82 %) и одиночные опухолевые клетки (89 %) по сравнению с наблюдениями, когда лимфогенных метастазов не было (35 %; $p=0,04$; 0 %; $p=0,01$; 18 %; $p=0,01$; 11 %; $p=0,01$ соответственно). **Заключение.** Полученные данные уточняют имеющиеся сведения о значении морфологической гетерогенности опухоли для прогноза течения аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, регенераторная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, лимфогенное метастазирование, морфологическая гетерогенность, паттерны, внутриопухолевая гетерогенность.

FEATURES OF LYMPH NODE METASTASIS DEPENDING ON INTRATUMORAL HETEROGENEITY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN PATIENTS WITH DIFFERENT MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRONCHIAL EPITHELIUM

M.V. Zavyalova^{1,2}, D.M. Loos², D.S. Pismenny^{1,2}, A.A. Durova²,
E.S. Andryukhova², E.O. Rodionov¹, S.V. Miller¹, S.A. Tuzikov^{1,2},
O.V. Pankova¹, L.A. Tashireva¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: zavyalovamv@mail.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

The aim of the study: to examine the relationship between the morphological diversity of non-small cell lung cancer and the frequency of lymph node metastasis in groups of patients with different epithelial conditions in the bronchi adjacent to the tumor. **Material and Methods.** Surgical specimens from 90 patients with non-small cell lung cancer, who were treated in the Thoracoabdominal Department of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center in the period from 2009 to 2017 were studied. The histological type of cancer was determined according to the WHO classification (2020). Lepidic, acinar, papillary, micropapillary, solid and solitary tumor cells were isolated in the parenchymal component of adenocarcinoma. In the parenchymal component of squamous cell carcinoma, 5 types of structures were distinguished: with keratinization, consisting of atypical cells of the prickly type without keratinization, consisting of atypical cells of the basaloid type, built of atypical cells with pronounced polymorphism, single tumor cells. **Results.** In patients with isolated basal cell hyperplasia, acinar (37 %), papillary (29 %) and solid (27 %) patterns were found less frequently in cases with metastatic regional lymph nodes compared to those without metastatic lymph nodes (63 %; $p=0.05$; 71 %; $p=0.05$; 73 %; $p=0.01$, respectively). In patients with isolated basal cell hyperplasia of the bronchial epithelium, in cases with the presence of lymph node metastasis in the parenchymal component of squamous cell carcinoma, structures 1 (with keratinization) (17 %), 2 (spiky pattern) (33 %) and 4 (polymorphic pattern) (29 %) were less frequently detected compared to those without metastases in regional lymph nodes (83 %; $p=0.01$; 67 %; $p=0.02$ and 71 %; $p=0.01$, respectively). In patients with a combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia, a spiny pattern (65 %), a basaloid pattern (100 %), a polymorphic pattern (82 %) and single tumor cells (89 %) were more frequently detected in cases with metastatic lymph nodes than in cases without metastatic lymph nodes (35 %; $p=0.04$; 0 %; $p=0.01$; 18 %; $p=0.01$; 11 %; $p=0.01$, respectively). **Conclusion.** The data obtained clarify the available information on the significance of the morphological heterogeneity of the tumor for predicting the course of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung.

Key words: non-small cell lung cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, regenerative hyperplasia, squamous metaplasia, lymph node metastasis, morphological heterogeneity, patterns, intratumoral heterogeneity.

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологической патологии. В последнее время уделяется большое внимание поиску прогностических параметров, ассоциированных с риском лимфогенного метастазирования у пациентов, страдающих НМРЛ. Это имеет значение как для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства, так и для прогноза течения заболевания в целом [1]. Локорегионарное метастазирование с последующей лимфогенной генерализацией опухолевого процесса может сопровождаться множественным поражением

забрюшинных и внутрибрюшных лимфоузлов, канцероматозом плевры и брюшины, что в конечном итоге из-за возникающих осложнений ведет к летальным исходам пациентов с НМРЛ [2].

Наиболее распространенным вариантом немелкоклеточного рака легких является аденокарцинома [3]. В инвазивной аденокарциноме легкого различают пять гистологических паттернов: lepidic, ацинарный, папиллярный, микропапиллярный и солидный. Морфологическая гетерогенность опухоли при НМРЛ имеет прогностическое значение. Так, у пациентов с аденокарциномой легкого благоприятное течение заболевания связывают с наличием lepidic паттерна, а риск лимфогенного

метастазирования и канцероматоза плевры – с присутствием в паренхиматозном компоненте новообразования микропапиллярных или солидных структур [4, 5].

Морфологическая гетерогенность плоскоклеточной карциномы описана при раке гортани. Рекомендовано выделять в паренхиматозном компоненте данного гистотипа пять паттернов: первый – с орогованием, второй – шиповатый, третий – базалоидный, четвертый – полиморфный и пятый – одиночные опухолевые клетки [6]. Базалоидное строение плоскоклеточной карциномы считается неблагоприятным фактором прогноза. Однако N. An et al. получены противоположные результаты: оказалось, что в случаях с базалоидным строением плоскоклеточной карциномы показатель общей 5-летней выживаемости выше (50,4 %) по сравнению с таковым при ороговевающей и неороговевающей плоскоклеточной карциноме – 37,7 и 38,5 % соответственно [7].

В последнее время появилась информация о возможном значении для прогноза течения НМРЛ состояния эпителия мелких бронхов, смежных с опухолевым узлом. О.В. Панкова и соавт. установили, что сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией сопровождается повышением частоты рецидивов НМРЛ [8]. Полученные факты авторы объясняли особенностями эпителиально-стромальных взаимодействий, в основе которых лежит неблагоприятный вариант иммуно-воспалительных реакций в бронхах, который ассоциирован с типом воспаления в микроокружении опухоли, способствующим прогрессированию карциномы [9]. В связи с этим представляется интересным изучение связи морфологической гетерогенности аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы легкого с частотой лимфогенного метастазирования у больных с разным состоянием бронхиального эпителия.

Цель исследования – изучение связи морфологического разнообразия немелкоклеточного рака легкого с частотой лимфогенного метастазирования у больных с разным состоянием эпителия в смежных с опухолью бронхах.

Материал и методы

Изучен операционный материал от 90 больных немелкоклеточным раком легкого T1–3N0–2M0, проходивших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2017 г. В исследование включено 50 пациентов с плоскоклеточной карциномой и 40 больных с аденокарциномой. Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM [10]. У 19 (21 %) больных диагностирована IA, у 14 (16 %) – IB, у 45 (50 %) – IIB и у 12 (13 %) – IIIA стадия НМРЛ. Объем операции соответствовал лобэктомии с ипсилатеральной медиастанальной

лимфодиссекцией. Неоадьювантной химиотерапии и интраоперационной лучевой терапии не было. По показаниям пациентам выполнялась адьювантная терапия по стандартным схемам винорелбин + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин.

Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическую оценку выполняли с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Zeiss, Германия) и сканирующего микроскопа Mirax Midi (Zeiss, Германия). Гистотип опухоли установлен согласно классификации WHO 2020 г. [11]. В исследование включены только случаи с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой, для верификации которых выполнено иммуногистохимическое исследование по стандартной методике с использованием антител к Cytokeratine 7 (клон OV-TL 12/30, Novocastra), TTF (клон SPT24, Novocastra), Napsin A (клон NCL-L, Novocastra), p63 (клон 7JUL, Novocastra), Cytokeratine 5/6.

В паренхиматозном компоненте аденокарциномы выделяли структуры типа lepidic, ацинарные, папиллярные, микропапиллярные, солидные и одиночные опухолевые клетки. Lepidic паттерном называли структуры, представленные атипичными клетками кубической формы, выстилающими изнутри альвеолы; ацинарным паттерном – округлые или овальные железы, образованные атипичными клетками; папиллярным паттерном – сосочковые структуры с фиброваскулярной ножкой, выстланные атипичными кубовидными или столбчатыми клетками; микропапиллярным паттерном – мелкие сосочки с отсутствием фиброваскулярной ножки; солидным паттерном – крупные поля и гнезда опухолевых клеток.

В паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы выделяли 5 типов структур: первый тип – с орогованием; второй – состоящий из атипичных клеток шиповатого типа без орогования; третий – состоящий из атипичных клеток базалоидного типа; четвертый – построенный из атипичных клеток с резко выраженным полиморфизмом; пятый – одиночные опухолевые клетки [6]. Определяли наличие перечисленных структур и общее число структур в опухоли (рис. 1).

Оценивали степень дифференцировки опухоли (высокая, умеренная, низкая) в соответствии с классификацией ВОЗ 2020 г. (ВОЗ, публикация: 2021). Изучали состояние стромы новообразования. Выраженность стромы в опухоли в общем и вокруг каждого из исследуемых вариантов структур паренхиматозного компонента новообразования определялась по трехбалльной системе (1 балл – слабо выражена, менее 30 % от ткани опухоли, 2 балла – умеренно выражена, составляет 30–70 % от ткани опухоли, 3 балла – выражена, со-

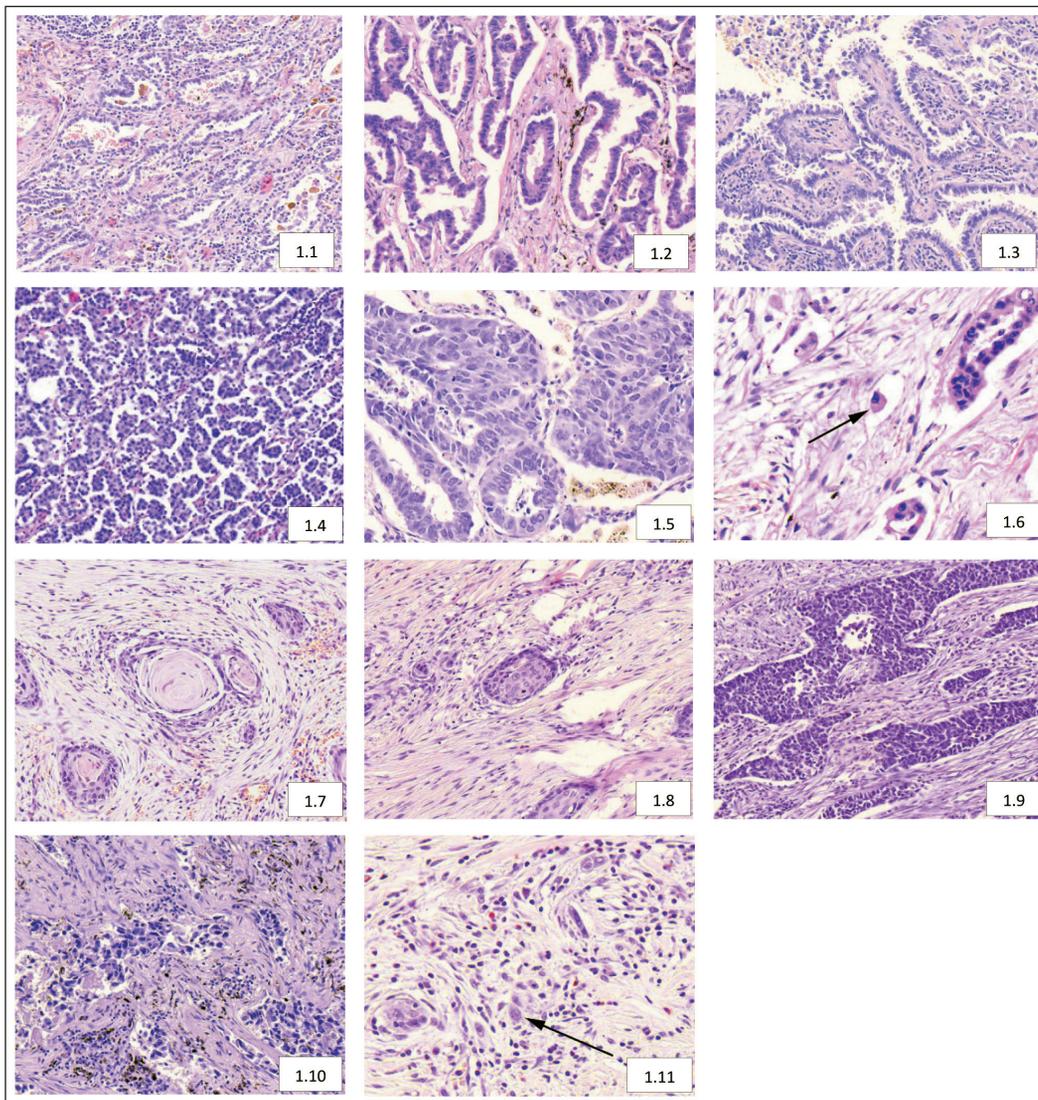


Рис. 1. Микрофото. Морфологические типы структур паренхиматозного компонента первичной опухоли: аденокарциномы (1.1 – lepidic; 1.2 – ацинарный; 1.3 – папиллярный; 1.4 – микропапиллярный; 1.5 – солидный; 1.6 – отдельные опухолевые клетки) и плоскоклеточной карциномы (1.7 – I тип; 1.8 – II тип; 1.9 – III тип; 1.10 – IV тип; 1.11 – V тип). Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 1. Microphoto. Morphological types of structures of the parenchymal component of the primary tumor: adenocarcinomas (1.1 – lepidic; 1.2 – acinar; 1.3 – papillary; 1.4 – micropapillary; 1.5 – solid; 1.6 – individual tumor cells) and squamous cell carcinoma (1.7 – type I; 1.8 – type II; 1.9 – type III; 1.10 – type IV; 1.11 – type V). H&E stain, ×200

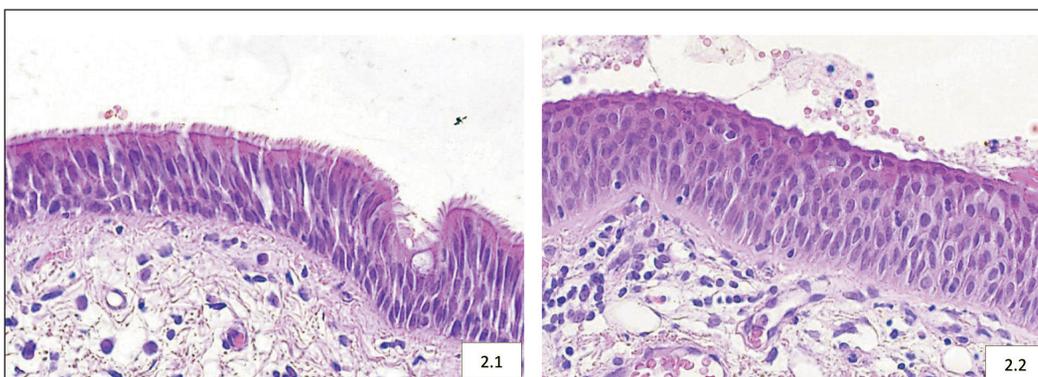


Рис. 2. Микрофото. Морфологические изменения бронхиального эпителия вне опухоли: 2.1 – базальноклеточная гиперплазия; 2.2 – плоскоклеточная метаплазия. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Microphoto. Morphological changes in the bronchial epithelium outside the tumor: 2.1 – basal cell hyperplasia; 2.2 – squamous metaplasia. H&E stain, ×200

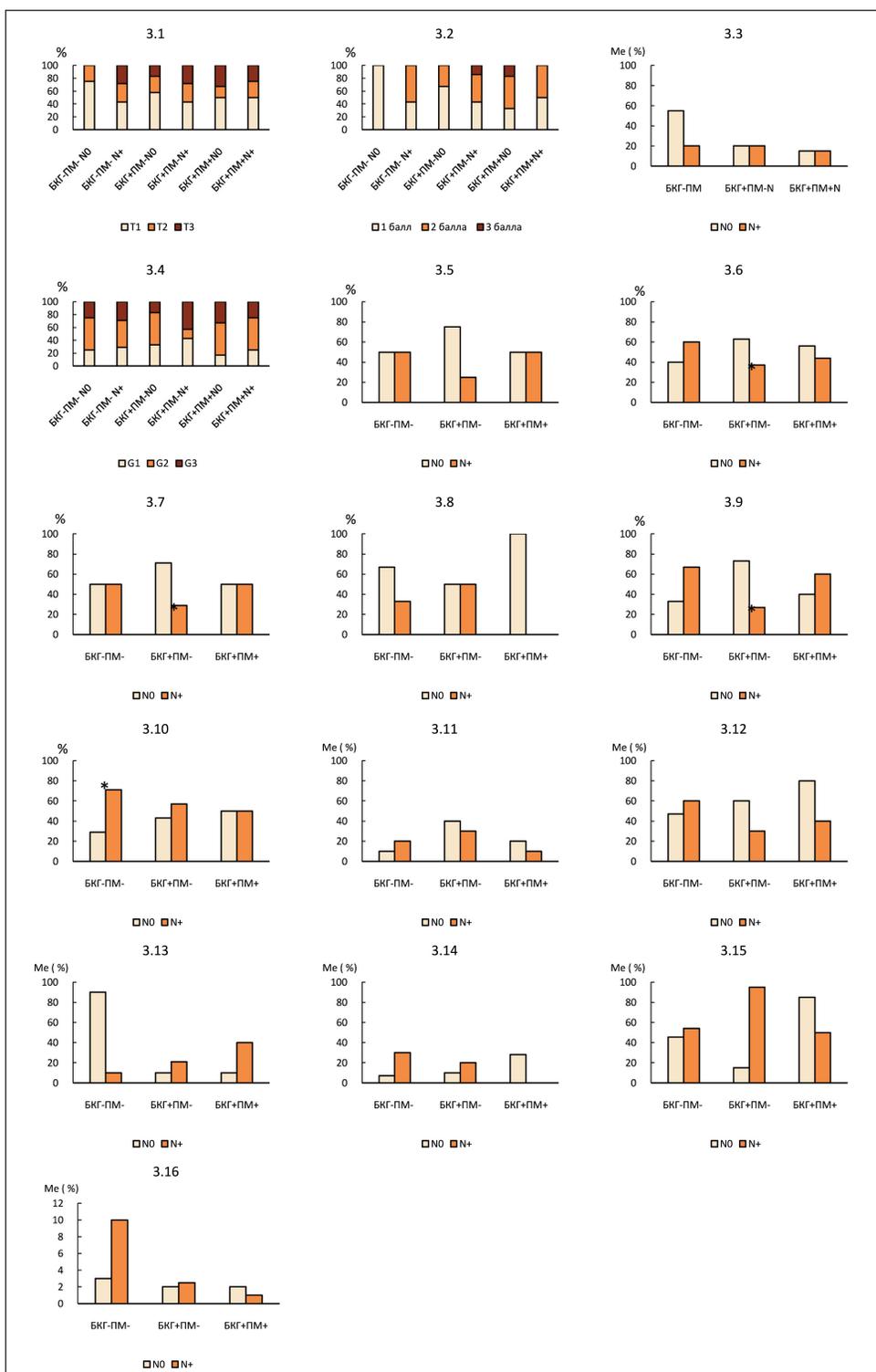


Рис. 3. Лимфогенное метастазирование у больных с аденокарциномой легкого с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия в зависимости от: 3.1 – размера опухоли (Т); 3.2 – выраженности стромы опухоли; 3.3 – процента воспалительной инфильтрации стромы опухоли; 3.4 – степени дифференцировки; 3.5 – наличия lepidic паттерна; 3.6 – наличия ацинарного паттерна; 3.7 – наличия папиллярного паттерна; 3.8 – наличия микропапиллярного паттерна; 3.9 – наличия солидного паттерна; 3.10 – наличия одиночных опухолевых клеток; 3.11 – процента lepidic паттерна; 3.12 – процента ацинарного паттерна; 3.13 – процента папиллярного паттерна; 3.14 – процента микропапиллярного паттерна; 3.15 – процента солидного паттерна; 3.16 – процента одиночных опухолевых клеток

Fig. 3. Lymph node metastasis in patients with lung adenocarcinoma with different morphological changes in the bronchial epithelium, depending on: 3.1 – tumor size (T); 3.2 – severity of the tumor stroma; 3.3 – percent of inflammatory infiltration of the tumor stroma; 3.4 – degree of differentiation; 3.5 – the presence of a lepidic pattern; 3.6 – the presence of an acinar pattern; 3.7 – the presence of a papillary pattern; 3.8 – the presence of a micropapillary pattern; 3.9 – the presence of a solid pattern; 3.10 – the presence of single tumor cells; 3.11 – percent of the pattern lepidic; 3.12 – percent of the acinar pattern; 3.13 – percentage of the papillary pattern; 3.14 – percent micropapillary pattern; 3.15 – percentage of a solid pattern; 3.16 – percentage of single tumor cells

Характеристика групп больных
Characteristics of the groups of patients

Параметр/Parameter	БКГ- ПИМ-/ BCH-SCM- (n=17)	БКГ+/ BCH+ (n=45)	БКГ+ ПИМ+/ BCH+SCM+ (n=28)
Возраст, лет/Age, years	59,7 ± 5,3	58,4 ± 8,3	60,5 ± 6,1
Пол/Gender			
Мужчины/Male	14/17 (82 %)	36/45 (80 %)	25/28 (89 %)
Женщины/Female	3/17 (18 %)	9/45 (20 %)	3/28 (11 %)
Локализация/Localization			
Центральный/Central	14/17 (82 %)	30/45 (67 %)	23/28 (82 %)
Периферический/Peripheral	3/17 (18 %)	15/45 (33 %)	5/28 (18 %)
Размер/Size			
T1	7/17 (42 %)	14/45 (31 %)	8/28 (29 %)
T2	5/17 (29 %)	16/45 (36 %)	14/28 (50 %)
T3	5/17 (29 %)	15/45 (33 %)	6/28 (21 %)
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	11/17 (65 %)	19/45 (42 %)	10/28 (36 %)
Типы структур аденокарциномы/Adenocarcinoma structure types			
Lepidic/Lepidik	2/11 (18 %)	4/19 (21 %)	2/10 (20 %)
Ацинарные/Acinar	10/11 (%)	19/19 100 %	9/10 (90 %)
Папиллярные/Papillary	2/11 (18 %)	7/19 (37 %)	2/10 (20 %)
Микропапиллярные/Micropapillary	3/11 (27 %)	6/19 (32 %)	1/10 (10 %)
Солидные/Solid	6/11 (54 %)	11/19 (58 %)	5/10 (50 %)
Одиночные клетки/Single cells	7/11 (64 %)	7/19 (34 %)	2/10 (20 %)
Количество типов структур/ Number of structure types, Me (Q1÷Q3)	3,0 (2,0÷3,0) (n=11)	3,0 (2,0÷4,0) (n=19)	2,0 (1,0÷3,0) (n=10)
Степень дифференцировки/Degree of differentiation			
Высокая/High/G1	3/11 (27 %)	7/19 (37 %)	2/10 (20 %)
Умеренная/Intermediate/G2	5/11 (46 %)	7/19 (37 %)	5/10 (50 %)
Низкая/Low/G3	3/11 (27 %)	5/19 (26 %)	3/10 (30 %)
Общая выраженность стромы/ General severity of stroma, Me (Q1÷Q3)	1,0 (1,0÷2,0) (n=11)	1,0 (1,0÷2,0) (n=19)	2,0 (1,0÷2,0) (n=10)
Общий процент воспалительной инфильтрации стромы/ Total percentage of stromal inflammatory infiltration, Me (Q1÷Q3)	20,0 (10,0÷90,0) (n=11)	20,0 (10,0÷60,0) (n=19)	15,0 (10,0÷60,0) (n=10)
Наличие STAS/STAS presence	3/11 (27 %)	8/19 (42 %)	3/10 (30 %)
Вариант STAS/STAS variant			
Ограниченный/Limited	2/3 (67 %)	0/8 (0 %)	3/3 (100 %)
Массивный/Massive	1/3 (33 %)	8/8 (100 %)	0/3 (0 %)
Лимфогенные метастазы/Lymphogenic metastases			
Нет/No	4/11 (%)	12/19 (%)	6/10 (60 %)
Есть/Yes	7/11 (%)	7/19 (%)	4/10 (40 %)
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases			
Нет/No	11/11 (100 %)	17/19 (89 %)	10/10 (100 %)
Есть/Yes	0/11 (0 %)	2/19 (11 %)	0/10 (0 %)
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	11/11 (100 %)	19/19 (100 %)	70/10 (7 %)
Есть/Yes	0/11 (0 %)	0/19 (0 %)	30/10 (3 %)
Плоскоклеточный рак/Squamous cell cancer	6/17 (35 %)	26/45 (58 %)	18/28 (64 %)

Окончание таблицы 1/End of Table 1

Типы структур плоскоклеточного рака/Structure types squamous cell cancer			
1-й тип (ороговение)/Type 1 (keratinization)	0/6 (0 %)	6/26 (23 %)	2/18 (11 %)
2-й тип (шиповатый)/Type 2 (spiky)	4/6 (67 %)	18/26 (69 %)	17/18 (94 %)
3-й тип (базалоидный)/Type 3 (basaloid)	3/6 (50 %)	13/26 (50 %)	4/18 (22 %)
4-й тип (полиморфный)/Type 4 (polymorphic)	2/6 (33 %)	14/26 (54 %)	11/18 (61 %)
Одиночные клетки/Single cells	3/6 (50 %)	17/26 (65 %)	9/18 (50 %)
Количество типов структур/ Number of structure types, Me (Q1÷Q3)	2,0 (1,0÷3,0) (n=6)	3,0 (1,0÷4,0) (n=26)	2,5 (1,0÷3,0) (n=18)
Степень дифференцировки/Degree of differentiation			
Высокая/High/G1	0/6 (0 %)	2/26 (8 %)	0/18 (0 %)
Умеренная/Intermediate/G2	4/6 (67 %)	17/26 (65 %)	12/18 (67 %)
Низкая/Low/G3	2/6 (33 %)	7/26 (27 %)	6/18 (33 %)
Общая выраженность стромы/ General severity of stroma, Me (Q1÷Q3)	1,5 (1,0÷2,0) (n=6)	2,0 (1,0÷2,0) (n=26)	1,0 (1,0÷2,0) (n=18)
Общий процент воспалительной инфильтрации стромы/ Total percentage of stromal inflammatory infiltration, Me (Q1÷Q3)	40,0 (20,0÷70,0) (n=6)	20,0 (10,0÷70,0) (n=26)	20,0 (5,0÷70,0) (n=18)
Наличие STAS/STAS presence	3/6 (50 %)	8/26 (31 %)	7/18 (39 %)
Вариант STAS/STAS variant			
Ограниченный/Limited	3/3 (100 %)	4/8 (50 %)	5/7 (71 %)
Массивный/Massive	0/3 (0 %)	4/8 (50 %)	2/7 (29 %)
Лимфогенные метастазы/Lymphogenic metastases			
Нет/No	5/6 (83 %)	16/26 (61 %)	6/18 (33 %)
Есть/Yes	1/6 (17 %)	10/26 (39 %)	12/18 (67 %)
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases			
Нет/No	6/6 (100 %)	18/26 (69 %)	18/18 (100 %)
Есть/Yes	0/6 (0 %)	8/26 (31 %)	0/18 (0 %)
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	6/6 (100 %)	25/26 (96 %)	17/18 (94 %)
Есть/Yes	0/6 (0 %)	1/26 (4 %)	1/18 (6 %)

Таблица 2/Table 2

Лимфогенное метастазирование в зависимости от степени дифференцировки опухоли у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого
Lymph node metastasis depending on the tumor grade in patients with adenocarcinoma and squamous cell cancer of the lung

Степень дифференцировки/ Degree of differentiation	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma		Плоскоклеточный рак/ Squamous cell cancer	
	N0	N+	N0	N+
Высокая/High/G1	6/22 (27 %)	6/18 (33,3 %)	2/27 (8 %)	0/23 (0 %)
Умеренная/Intermediate/G2	11/22 (50 %)	6/18 (33,3 %)	19/27 (70 %)	14/23 (61 %)
Низкая/Low/G3	5/22 (23 %)	6/18 (33,4 %)	6/27 (22 %)	9/23 (39 %)

ставляет более 70 % ткани опухоли). Выраженность воспалительной инфильтрации стромы в опухоли в общем и вблизи каждого из перечисленных типов структур паренхиматозного компонента оценивали в процентах по R. Salgado et al. [12].

В слизистой оболочке бронхов, располагающихся в 3–4 см от границы опухоли, оценивали наличие базальноклеточной гиперплазии (БКГ) и плоскоклеточной метаплазии (ПМ) и их сочетания (рис. 2). С учетом изменений, обнаруженных в бронхиальном эпителии, сформировано 3 группы больных (табл. 1). Группу без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (БКГ-ПМ-) составили 17 пациентов; группу с базальноклеточной гиперплазией, без плоскоклеточной метаплазии (БКГ+ПМ-) – 45 больных; группу с базальноклеточной гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+) – 28 больных. В лимфатических узлах оценивали наличие метастатического поражения, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами. Сроки наблюдения за больными составили 5 лет. Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты. Учитывали информацию о наличии, сроках и локализации гематогенных метастазов и рецидивов.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Применяли методы описательной статистики, критерий Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Различия показателей между сравниваемыми группами считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование проводилось на основании решения этического комитета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России № 5600 от 23.10.2017.

Результаты

Изучение особенностей лимфогенного метастазирования в группах больных с аденокарциномой легкого с разными морфологическими изменениями в бронхиальном эпителии вне новообразования показало, что частота лимфогенного метастазирования не была связана с размером опухолевого узла, выраженностью стромы, процентом воспалительной инфильтрации стромы новообразования (рис. 3.1–3.3). Степень дифференцировки аденокарциномы не была ассоциирована с лимфогенным метастазированием как без, так и с учетом характера морфологических изменений в слизистой оболочке мелких бронхов (табл. 2, рис. 3.4).

В группе больных без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с наличием лимфогенных метастазов (N1) чаще (71 %) в паренхиматозном компоненте аденокарциномы были обнаружены одиночные опухолевые клетки по сравнению с наблюдениями, когда лимфогенных метастазов не было (N0) (29 %; $p = 0,05$) (рис. 3.10).

В группе больных с изолированной базальноклеточной гиперплазией в случаях с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов реже обнаруживались ацинарный (37 %), папиллярный (29 %) и солидный (27 %) паттерны по сравнению с наблюдениями, когда лимфогенных метастазов не было (63 %; $p = 0,05$; 71 %; $p = 0,05$; 73 %; $p = 0,01$ соответственно). При сочетании в бронхиальном эпителии базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии значимых различий в частоте различных паттернов аденокарциномы в зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения лимфоузлов не было (рис. 3.6, 3.7, 3.9).

Процент представительства lepidic, ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного паттернов, одиночных опухолевых клеток в инфильтративном компоненте аденокарциномы легкого не различался в группах больных с разным состоянием бронхиального эпителия с наличием и отсутствием лимфогенных метастазов (рис. 3.11–3.16). Общее количество разных типов структур в инфильтративном компоненте аденокарциномы не различалось в зависимости от наличия или отсутствия лимфогенных метастазов ни в одной из исследуемых групп.

Изучение особенностей лимфогенного метастазирования у больных с плоскоклеточной карциномой легкого показало, что в группе с наличием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с наличием лимфогенных метастазов чаще наблюдалась T2-стадия (84 %) по сравнению с наблюдениями, в которых размеры опухоли соответствовали критерию T1 (8 %; $p = 0,0002$) (рис. 4.1). Значимых различий в выраженности стромы и в проценте воспалительной инфильтрации стромы плоскоклеточной карциномы в зависимости от наличия или отсутствия лимфогенного метастазирования не обнаружено (рис. 4.2, 4.3).

Следует отметить, что при изучении частоты лимфогенного метастазирования в зависимости от степени дифференцировки новообразования без учета морфологических изменений бронхиального эпителия значимых различий в группе пациентов с плоскоклеточной карциномой не обнаружено (табл. 2). Вместе с тем, значимость низкой степени дифференцировки новообразования (G3) проявилась при учете варианта изменений эпителия в смежных с опухолью мелких бронхах. В группе больных с изолированной базальноклеточной гиперплазией и в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с низкой степенью дифференцировки новообразования (G3) чаще обнаруживались лимфогенные метастазы по сравнению с наблюдениями, когда метастатического поражения не было (рис. 4.4).

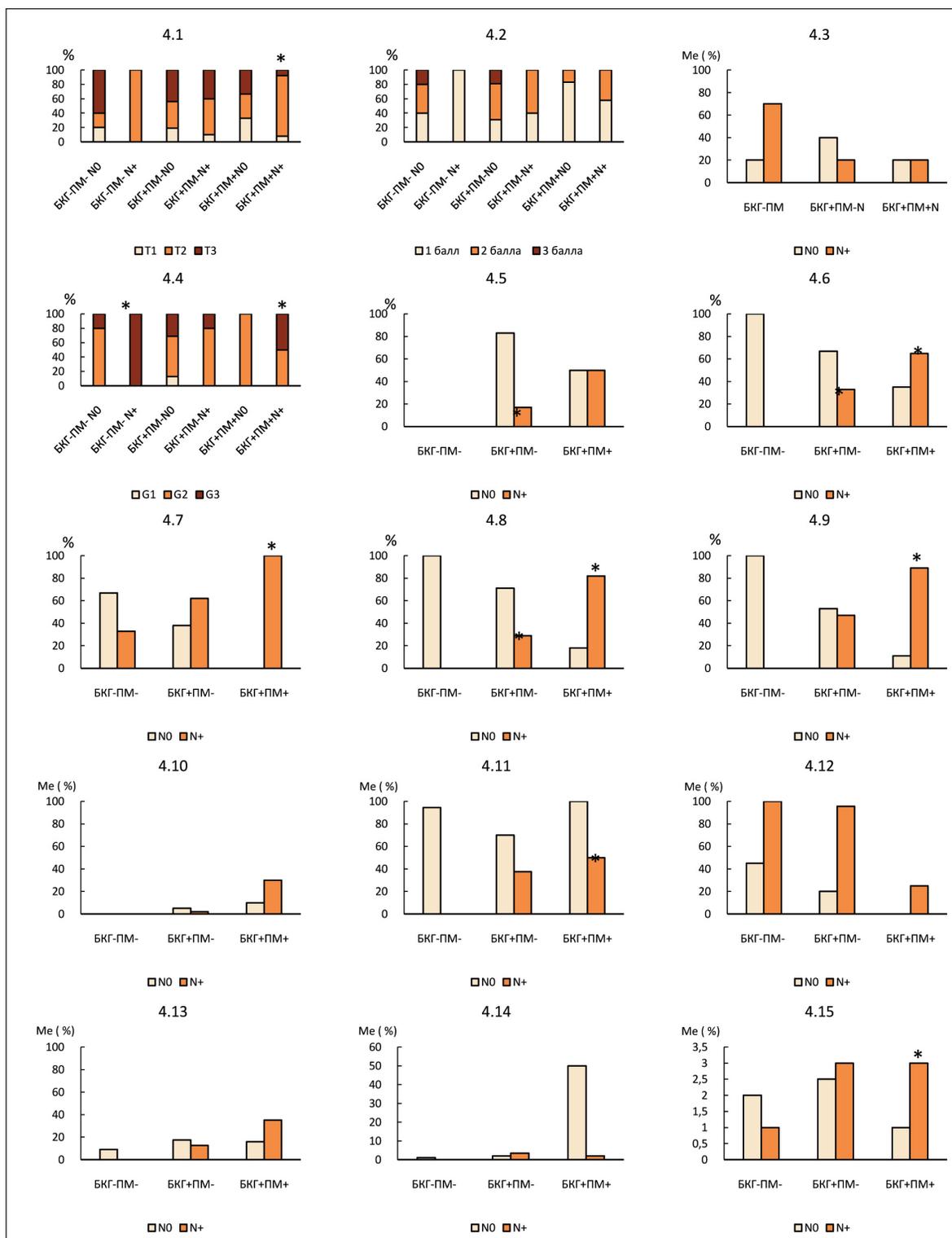


Рис. 4. Лимфогенное метастазирование у больных с плоскоклеточной карциномой легкого с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия в зависимости от: 4.1 – размера опухоли (Т); 4.2 – выраженности стромы опухоли; 4.3 – процента воспалительной инфильтрации стромы опухоли; 4.4 – степени дифференцировки; 4.5 – наличия структур 1-го типа; 4.6 – наличия структур 2-го типа; 4.7 – наличия структур 3-го типа; 4.8 – наличия структур 4-го типа; 4.9 – наличия структур 5-го типа; 4.10 – процента структур 1-го типа; 4.11 – процента структур 2-го типа; 4.12 – процента структур 3-го типа; 4.13 – процента структур 4-го типа; 4.14 – процента структур 5-го типа; 4.15 – от количества сочетающихся паттернов

Fig. 4. Lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the lung with different morphological changes in the bronchial epithelium depending on: 4.1 – tumor size (T); 4.2 – severity of the tumor stroma; 4.3 – percentage of inflammatory infiltration of the tumor stroma; 4.4 – Degree of differentiation; 4.5 – presence of type 1 structures; 4.6 – presence of structures of type 2; 4.7 – presence of structures of type 3; 4.8 – presence of structures of type 4; 4.9 – presence of structures of type 5; 4.10 – percentage of structures of type 1; 4.11 – percentage of structures of type 2; 4.12 – percentage of structures of type 3; 4.13 – percentage of structures of type 4; 4.14 – percentage of structures of type 5; 4.15 – of the number of matching patterns

У пациентов с изолированной базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия в случаях с наличием лимфогенного метастазирования в паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы реже были выявлены структуры 1-го (с ороговением) (17 %), 2-го (шиповатый паттерн) (33 %) и 4-го (полиморфный паттерн) (29 %) типов по сравнению со случаями, когда метастазов в регионарных лимфоузлах не было (83 %; $p=0,01$; 67 %; $p=0,02$ и 71 %; $p=0,01$ соответственно).

При сочетании базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с метастатическим поражением лимфоузлов чаще были обнаружены структуры 2-го (шиповатый паттерн) (65 %), 3-го (базалоидный паттерн) (100 %), 4-го (полиморфный паттерн) (82 %) типов и 5-го (одиночные опухолевые клетки) (89 %) типа по сравнению с наблюдениями, когда лимфогенных метастазов не было (35 %; $p=0,04$; 0 %; $p=0,01$; 18 %; $p=0,01$; 11 %; $p=0,01$ соответственно) (рис. 4.5–4.9).

В группе больных с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с метастатическим поражением лимфоузлов процент структур 2-го типа в паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы был меньшим (50,0 (30,0÷95,0)) по сравнению со случаями без лимфогенных метастазов (100,0 (98,0÷100,0); $p=0,04$). В других группах значимых различий в проценте представительства разных паттернов в зависимости от наличия лимфогенных метастазов не обнаружено.

В группе больных с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в случаях с наличием лимфогенных метастазов было обнаружено большее число разных типов структур в паренхиматозном компоненте опухоли (3,0 (2,0÷3,0) по сравнению со случаями, когда метастазов не было (1,0 (1,0÷2,0); $p=0,05$). В других группах значимых различий в числе сочетающихся паттернов не обнаружено (рис. 4.10–4.15).

Обсуждение

Морфологическое разнообразие аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы легких – феномен, который рекомендуется учитывать при гистологической диагностике с указанием присутствующих в опухолевой ткани паттернов. С риском лимфогенного метастазирования при аденокарциноме связывают наличие в инфильтративном компоненте новообразования микропапиллярных и солидных, а при плоскоклеточной карциноме – базалоидных структур [4, 5]. Связь морфологических изменений в бронхиальном эпителии с частотой локорегионарного рецидивирования описана в литературе [8]. Сущностью локорегионарных рецидивов по результатам данного исследования являются метакронные лимфогенные метастазы немелкоклеточного рака легких [9].

Представлялось интересным изучение возможной связи морфологического разнообразия изучаемых гистотипов НМРЛ с частотой синхронного лимфогенного метастазирования у больных с разным состоянием бронхиального эпителия.

В результате исследования оказалось, что состояние стромы новообразования, а именно ее выраженность и процент воспалительной инфильтрации стромы, не связано с риском лимфогенного метастазирования ни в одной из исследуемых групп ни при аденокарциноме, ни при плоскоклеточном раке. Вместе с тем, гистологическое строение паренхиматозного компонента немелкоклеточных карцином оказалось сопряженным с синхронным лимфогенным метастазированием при условии учета принадлежности случаев к группам с разным характером изменений эпителия в бронхах, смежных с опухолью. Подобная ассоциация наблюдалась как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке. Так, лимфогенное метастазирование у больных с аденокарциномой без изменений бронхиального эпителия связано с присутствием в паренхиматозном компоненте таких дедифференцированных структур, как одиночные опухолевые клетки.

Различия состояния эпителия мелких бронхов, смежных с опухолью, оказались действительно ассоциированными с лимфогенным метастазированием и с морфологическим строением первичного очага. В группе с изолированной базальноклеточной гиперплазией в бронхах большая частота лимфогенного метастазирования наблюдается при отсутствии определенных структур в опухоли. При аденокарциномах это касается ацинарных, папиллярных и солидных структур, при плоскоклеточных карциномах – структур с ороговением, с шиповатыми клетками без ороговения и структур, построенных полиморфными клетками. Противоположной была ассоциация в группах с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. При плоскоклеточной карциноме, наоборот, лимфогенное метастазирование сочетается с большим числом разных типов структур за счет структур с шиповатыми клетками без ороговения, базалоидного, полиморфного типов и одиночных опухолевых клеток. Результаты исследования, с одной стороны, подтверждают ассоциацию изменений в мелких бронхах с прогрессированием НМРЛ, с другой стороны, подчеркивают различия такой ассоциации при разных вариантах сочетания базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии эпителия бронхов.

Заключение

Эпителиально-стромальные отношения в мелких бронхах, проявляющиеся в разных вариантах морфологических изменений эпителия ассоциированы с морфологическим строением аденокарциномы и плоскоклеточного рака легких, а

также с частотой лимфогенного метастазирования. Механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, требуют дальнейших исследований. Полученные данные уточняют имеющиеся сведения о значении морфологической гетерогенности опухоли для прогнозирования течения аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы легкого и могут быть рекомендованы как дополнительный параметр гистологической оценки операционного материала, ассоциированный с риском лимфогенной генера-

лизации немелкоклеточного рака легкого. Факт обнаружения не одинаковых связей между параметрами первичной опухоли и метастатическим поражением лимфоузлов у больных без изменений бронхиального эпителия, с изолированной базальноклеточной гиперплазией и с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии может указывать на различные условия в респираторном тракте и разный патогенез данной формы опухолевой прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu Y., Han C., Gong L., Wang Z., Liu J., Liu X., Chen X., Chong Y., Liang N., Li S. Metastatic Patterns of Mediastinal Lymph Nodes in Small-Size Non-small Cell Lung Cancer (T1b). *Front Surg.* 2020; 7. doi: 10.3389/fsurg.2020.580203.
2. Sereno M., Rodríguez-Esteban I., Gómez-Raposo C., Merino M., López-Gómez M., Zambrana F., Casado E. Lung cancer and peritoneal carcinomatosis. *Oncol Lett.* 2013; 6(3): 705–8. doi: 10.3892/ol.2013.1468.
3. Meza R., Meernik C., Jeon J., Cote M.L. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One.* 2015; 10(3). doi: 10.1371/journal.pone.0121323.
4. Yuan M., Liu J.Y., Zhang T., Zhang Y.D., Li H., Yu T.F. Prognostic Impact of the Findings on Thin-Section Computed Tomography in stage I lung adenocarcinoma with visceral pleural invasion. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4743. doi: 10.1038/s41598-018-22853-1.
5. Lakha S., Gomez J.E., Flores R.M., Wisnivesky J.P. Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer. *Chest.* 2014; 146(6): 1619–26. doi: 10.1378/chest.14-0204.
6. Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонев Е.Л., Перельмутер В.М. Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1(1): 51–8. [Savenkova O.V., Zavyalova M.V., Bychkov V.A., Choinzonov E.L., Perelmuter V.M. Relationship between expression of matrix metalloproteinases and morphological heterogeneity, tumor differentiation and lymphogenous metastasis of squamous cell laryngeal carcinoma. *Siberian journal of oncology.* 2015; 1(1): 51–8. (in Russian)].
7. An N., Leng X., Wang X., Sun Y., Chen Z. Survival comparison of Three histological subtypes of lung squamous cell carcinoma: A population-based propensity score matching analysis. *Lung Cancer.* 2020; 142: 13–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.01.020.
8. Pankova O.V., Denisov E.V., Ponomaryova A.A., Gerashchenko T.S., Tuzikov S.A., Perelmuter V.M. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumour Biol.* 2016; 37(3): 3599–607. doi: 10.1007/s13277-015-4196-2.
9. Pankova O.V., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Tashireva L.A., Gerashchenko T.S., Denisov E.V., Perelmuter V.M. Neoadjuvant chemotherapy combined with intraoperative radiotherapy is effective to prevent recurrence in high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(4): 988–99. doi: 10.21037/tlcr-19-719.
10. 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; 67(2): 93–9. doi: 10.3322/caac.21388.
11. Nicholson A.G., Tsao M.S., Beasley M.B., Borczuk A.C., Brambilla E., Cooper W.A., Dacic S., Jain D., Kerr K.M., Lantuejoul S., Noguchi M., Papotti M., Rekhtman N., Scagliotti G., van Schil P., Sholl L., Yatabe Y., Yoshida A., Travis W.D. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(3): 362–87. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailely H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S.; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdu450.

Поступила/Received 28.05.2022
 Одобрена после рецензирования/Revised 05.08.2022
 Принята к публикации/Accepted 25.08.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Лоос Дмитрий Максимович, ординатор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Дурова Анастасия Алексеевна, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3225-2440.

Андрюхова Елена Сергеевна, ординатор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-0909-9206.

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

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

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

Панкова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3355-7118. Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Таширева Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Лоос Дмитрий Максимович: морфологическое исследование первичной опухоли и бронхов.

Письменный Дмитрий Сергеевич: подбор и анализ литературы, оформление текста рукописи.

Дурова Анастасия Алексеевна: морфологическое исследование первичной опухоли и бронхов.

Андрюхова Елена Сергеевна: подбор и анализ литературы.

Родионов Евгений Олегович: проведение операции и набор операционного материала.

Миллер Сергей Викторович: проведение операции и набор операционного материала.

Тузиков Сергей Александрович: проведение операции и набор операционного материала.

Панкова Ольга Владимировна: морфологическое исследование первичной опухоли и бронхов.

Таширева Любовь Александровна: статистическая обработка результатов и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Вторушин Сергей Владимирович: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Institute of Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Dmitry M. Loos, Resident of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Dmitry S. Pismenny, MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Anastasia A. Durova, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3225-2440.

Elena S. Andryukhova, Resident of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0909-9206.

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

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

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

Olga V. Pankova, DSc, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Lyubov A. Tashireva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of General and Molecular Pathology, Research Institute of Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: conception and design, final editing and approval of the the manuscript.

Dmitry M. Loos: morphological study of the primary tumor and bronchi.

Dmitry S. Pismenny: data collection and analysis, study conception and design.

Anastasia A. Durova: morphological study of the primary tumor and bronchi.

Elena S. Andryukhova: data collection and analysis.

Evgeny O. Rodionov: provision of study materials.

Sergey V. Miller: provision of study materials.

Sergey A. Tuzikov: provision of study materials.

Olga V. Pankova: morphological study of the primary tumor and bronchi.

Lyubov A. Tashireva: statistical data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Sergey V. Vtorushin: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Vladimir M. Perelmuter: study conception, final editing and approval of the of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Шихлярова А.И., Горошинская И.А., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Сурикова Е.И., Трепитаки Л.К., Котиева И.М., Шумарин К.А. Изменение содержания гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при росте опухоли в самостоятельном и первично-множественном варианте на фоне коморбидной патологии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Shikhlyarova A.I., Goroshinskaya I.A., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Surikova E.I., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Shumarin K.A. Changes in the content of hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in growth of single and multiple primary tumors in the presence of comorbidity. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ ПРИ РОСТЕ ОПУХОЛИ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОМ ВАРИАНТЕ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, А.И. Шихлярова, И.А. Горошинская, Н.Д. Черярина, И.В. Нескубина, Ю.А. Погорелова, Е.И. Сурикова, Л.К. Трепитаки, И.М. Котиева, К.А. Шумарин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Аннотация

Введение. Известно, что нарушение функции щитовидной железы связано с более высоким риском развития рака. **Целью исследования** явилось изучение уровня гормонов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови мышей линии Balb/c Nude обоего пола как при самостоятельном варианте роста меланомы B16/F10 и опухоли Льюиса, так и при сочетанном их варианте. **Материал и методы.** Самцы и самки мышей Balb/c Nude были разделены на группы: 1 – интактные (n=7); 2 – рост меланомы B16/F10 (n=7), 3 – рост карциномы Льюиса (LLC) (n=7), 4 – сочетанный рост меланомы и LLC (n=7). В гомогенатах гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, в сыворотке крови животных всех групп методом РИА определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (fT3), тироксина (fT4); методом ИФА – содержание ТГ-релизинга. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. **Результаты.** В гипоталамусе мышей при всех вариантах роста опухолей происходит снижение относительно показателей в интактной группе уровня ТГ-релизинга. Изменение уровня ТТГ в ткани гипофиза и щитовидной железы обнаружено только у самцов при сочетанном варианте роста опухолей (увеличение в 2,8 и 1,5 раза соответственно). Уровень свободных форм гормонов в щитовидной железе у животных обоего пола резко возрос, что сопровождалось увеличением уровня ТТГ в сыворотке крови и, как следствие, снижением уровня fT3 и fT4. **Заключение.** У самок и самцов мышей Balb/c Nude исследуемых групп имеет место гипоталамическая дисфункция, выражающаяся, помимо отсутствия регуляции в связи гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, еще и гипотиреоидным состоянием животных.

Ключевые слова: мыши Nude, меланома B16/F10, карцинома Льюиса, тиреоидные гормоны.

CHANGES IN THE CONTENT OF HORMONES OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-THYROID AXIS IN GROWTH OF SINGLE AND MULTIPLE PRIMARY TUMORS IN THE PRESENCE OF COMORBIDITY

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, V.A. Bandovkina, A.I. Shikhlyarova,
I.A. Goroshinskaya, N.D. Cheryarina, I.V. Neskubina, Yu.A. Pogorelova,
E.I. Surikova, L.K. Trepitaki, I.M. Kotieva, K.A. Shumarin

National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,
Rostov-on-Don, Russia
63, 14-th Liniya St., 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Abstract

Introduction. Thyroid dysfunction is known to be associated with higher risks of cancer development. **The purpose of this study** was to analyze levels of thyroid axis hormones in the hypothalamus, pituitary gland, thyroid, and blood serum of male and female Balb/c Nude mice with B16/F10 melanoma and/or Lewis lung carcinoma. **Material and Methods.** Male and female Balb/c Nude mice were divided into groups: 1 – intact mice (n=7), 2 – mice with B16/F10 melanoma (n=7), 3 – mice with Lewis lung carcinoma (LLC) (n=7), 4 – mice with melanoma and LLC (n=7). Levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (fT3), and thyroxine (fT4) were measured by RIA in homogenates of the hypothalamus, pituitary gland, thyroid and blood serum of all animals, and TH-releasing was measured by ELISA. Statistical processing of results was performed using the Statistica 10.0 program. **Results.** TH-releasing was reduced in the hypothalamus of all tumor-bearing mice, compared to initial values. TSH levels in the pituitary gland and thyroid were changed only in males with the combination of tumors (increased by 2.8 and 1.5 times, respectively). Levels of free forms of hormones in the thyroid in animals of both genders sharply increased, together with the elevation of TSH in the blood serum and, as a result, the decrease of fT3 and fT4 levels. **Conclusion.** Female and male Balb/c Nude mice of the studied groups demonstrated hypothalamic dysfunction manifested by the absence of regulation in the hypothalamus-pituitary-thyroid relationship, and by the hypothyroid status of animals.

Key words: Nude mice, B16/F10 melanoma, Lewis lung carcinoma, thyroid hormones.

Введение

Функция щитовидной железы (ЩЖ) играет центральную роль в контроле физиологических и патофизиологических процессов. Экспериментальные и клинические исследования показали, что гормоны ЩЖ модулируют клеточные процессы, связанные со старением и большинством возрастных заболеваний [1]. Продукция гормонов ЩЖ – строго регулируемый процесс, контролируемый классической петлей отрицательной обратной связи, включающей гипоталамус, гипофиз и щитовидную железу, что привело к общепринятому названию оси гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная. Рилизинг, высвобождающий тиреотропин (ТГ-рилизинг), вырабатывается в гипоталамусе. После высвобождения ТГ-рилизинг достигает гипофиза, связывается с рецептором и стимулирует выработку и секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) [2]. В щитовидной железе ТТГ связывается с рецептором ТТГ (TSHR) и индуцирует продукцию тиреоидных гормонов (ТГ). При необходимости в кровотоке выделяются трийодтиронин (Т3) и тетрайодтиронин (Т4), также известный как тироксин.

Недавние изыскания показали, что нарушение функции ЩЖ связано с более высоким риском

возникновения не только рака щитовидной железы, но и других типов рака (рак молочной железы, рак простаты), особенно в течение первых 10 лет наблюдения [3, 4]. Другое исследование установило, что женщины с субклиническим гипотиреозом, не имевшие в анамнезе заболеваний ЩЖ, подвергаются более высокому риску рака молочной железы, кожи или остеосарком [5]. В результате эпидемиологических исследований возникает множество вопросов. Нет информации о лечении, которое используется для нормализации функции ЩЖ и может повлиять на риск возникновения или прогрессирования рака [3, 6]. Немногочисленные клинические исследования и противоречивые данные литературы указывают на необходимость дальнейшего изучения и определения точного вклада нарушения регуляции ТГ в канцерогенез и прогрессирование рака. Некоторые экспериментальные исследования показывают, что гипотиреоз может вызывать повреждение клеток печени, а это, в свою очередь, является фактором риска спонтанного рака печени. Действительно, у мышей с гетерозиготным нокаутом PAX8, у которых имеется прямое нарушение в ткани ЩЖ, приводящее к умеренному гипотиреозу, частота рака печени

увеличивается примерно в 3 раза [7]. Опухолевый процесс сопровождается изменением различных биологических показателей на всех иерархических уровнях организма [8]. Коморбидные заболевания оказывают влияние на развитие рака [8, 9].

Целью исследования явилось изучение уровня гормонов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови мышей при самостоятельном варианте роста меланомы B16/F10 и LLC и при сочетанном их варианте.

Материал и методы

В настоящем исследовании в качестве коморбидной патологии выбран первичный иммунодефицит, моделью которого являются мыши Balb/c Nude. Работа выполнена на самках и самцах Balb/c Nude массой 16–18 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Все животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003, № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на группы по 7 особей: 1 – интактные; 2 – рост меланомы B16/F10, 3 – рост карциномы Льюиса (LLC), 4 – сочетанный рост меланомы и LLC. Мышам 4-й группы под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:20, с другой стороны, чуть ниже левой лопатки, подкожно вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн опухолевых клеток. Животным 2-й и 3-й групп экспериментальные опухоли в самостоятельном варианте трансплантировали в том же количестве, что и в 4-й группе. Необходимо указать, что LLC в самостоятельном варианте у самцов не развивалась, но росла при сочетанном росте B16 + LLC. Животных декапитировали накануне биологической смерти: группа 2 – 26 сут; группа 3 – 28 сут; группа 4 – 22 сут. Из тканей получали 1 % гомогенаты, приготовленные на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. В гомогенатах гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, а также в сыворотке крови животных всех групп методом ИФА определяли содержание ТГ-релизинга (Peninsula Laboratories, LLC, США), методом РИА – уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (fT3) и тироксина (fT4) (Иммунотех, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Все выборки соответствовали нормальному распределению. Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием параметрического критерия Т-теста Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение; m – стандартная ошибка среднего; за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

Результаты

Установлено, что в гипоталамусе самок мышей при всех вариантах роста опухолей происходит снижение уровня ТГ-релизинга относительно интактных показателей: при самостоятельном росте B16/F10 – в 3,7 раза, при самостоятельном росте LLC – в 2,6 раза, а при сочетанном их росте – в 5,5 раза. При этом не обнаружено изменения уровня ТТГ в ткани гипофиза и щитовидной железы ни при одном из вариантов роста опухоли (табл. 1).

Вместе с тем, обнаружены значимые изменения в уровне тиреоидных гормонов в ткани ЩЖ. Уровень fT3 в ЩЖ у мышей с B16 был в 3,4 раза, у мышей с LLC – в 2,3 раза, у мышей с B16/F10 + LLC – в 2,1 раза выше показателя у интактных мышей. Выше, чем показатель в ткани щитовидной железы интактных животных, был и уровень fT4: у мышей с B16/F10 – в 2 раза, у мышей с LLC – в 1,8 раза, у мышей с B16/F10 + LLC – в 1,75 раза.

Иное соотношение гормонов найдено в сыворотке крови. Так, ТТГ у мышей с B16/F10 был в 1,4 раза выше интактных показателей, у мышей с LLC – в 3,1 раза выше, у мышей с B16/F10 + LLC – в 1,9 раза выше показателя у интактных мышей. При этом уровень fT3 в сыворотке крови у мышей с B16/F10 был снижен в 2,5 раза, в 2,1 раза – у мышей с LLC и в 2,3 раза – у мышей с B16/F10 + LLC относительно значений у интактных животных. Уровень fT4 был снижен в сыворотке крови животных всех исследуемых групп относительно показателя у интактных мышей: при B16/F10 – в 2,6 раза, при LLC – в 1,5 раза и при B16/F10 + LLC – в 2,3 раза.

При оценке уровня гормонов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, ЩЖ и сыворотке крови самок мышей необходимо указать, что LLC в самостоятельном варианте у самцов не развивалась, но росла при сочетанном росте B16/F10 + LLC (табл. 2). При этом в гипоталамусе самцов при всех вариантах роста опухолей происходит снижение относительно интактных показателей уровня ТГ-релизинга:

Таблица 1/Table 1

Содержание факторов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови самок мышей

Levels of factors of thyroid axis in the hypothalamus, pituitary gland, thyroid and blood serum of female mice

Показатели/Indices	Интактные мыши/ Intact mice	Мыши с B16/ Mice with B16	Мыши с LLC/ Mice with LLC	Мыши с B16 + LLC/ Mice with B16 + LLC
Гипоталамус/Hypothalamus				
ТГ-РГ, пг/г тк/ TH-releasing, pg/g of tissue	20,2 ± 2,1	5,4 ± 0,6 p<0,001	7,9 ± 0,9 p<0,001	3,7 ± 0,4 p<0,001
Гипофиз/Pituitary				
ТТГ, мкМЕ/г тк/ TSH, mcIU/g of tissue	0,19 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,19 ± 0,02
Щитовидная железа/Thyroid				
ТТГ, мкМЕ/г тк/TSH, mcIU/g of tissue	1,73 ± 0,19	1,91 ± 0,24	1,64 ± 0,18	1,93 ± 0,21
fT3, пмоль/г тк/ fT3, pmol/g of tissue	11,1 ± 1,3	37,7 ± 4,1 p<0,001	25,1 ± 2,6 p<0,001	23,6 ± 2,5 p<0,001
fT4, пмоль/г тк/ fT4, pmol/g of tissue	26,6 ± 2,8	52,4 ± 5,3 p<0,001	48,7 ± 4,6 p<0,01	46,6 ± 4,9 p<0,001
Сыворотка крови/Blood serum				
ТТГ, мкМЕ/мл/ TSH, mcIU/ml	0,08 ± 0,01	0,11 ± 0,01 p<0,01	0,25 ± 0,03 p<0,001	0,15 ± 0,02 p<0,001
fT3, пмоль/л/ fT3, pmol/l	5,4 ± 0,6	2,2 ± 0,3 p<0,001	2,6 ± 0,3 p<0,001	2,3 ± 0,3 p<0,001
fT4, пмоль/л/ fT4, pmol/l	15,9 ± 1,8	6,1 ± 0,7 p<0,001	10,3 ± 1,2 p<0,001	6,8 ± 0,8 p<0,001

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю у интактных мышей.

Note: p – statistically significant difference compared to the values in intact mice.

Таблица 2/Table 2

Содержание факторов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови самцов мышей

Levels of factors of thyroid axis in the hypothalamus, pituitary gland, thyroid and blood serum of male mice

Показатели/Indices	Интактные мыши/ Intact mice	Мыши с B16/ Mice with B16	Мыши с B16 + LLC/ Mice with B16 + LLC
Гипоталамус/Hypothalamus			
ТГ-РГ, пг/г тк/ TH-releasing, pg/g of tissue	2,7 ± 0,3	0,63 ± 0,08 p<0,001	0,32 ± 0,05 p<0,001
Гипофиз/Pituitary			
ТТГ, мкМЕ/г тк/ TSH, mcIU/g of tissue	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,34 ± 0,04 p<0,001
Щитовидная железа/Thyroid			
ТТГ, мкМЕ/г тк/ TSH, mcIU/g of tissue	1,31 ± 0,21	1,52 ± 0,18	2,01 ± 0,23 p<0,001
fT3, пмоль/г тк/ fT3, pmol/g of tissue	35,5 ± 3,8	55,9 ± 5,3 p<0,001	97,0 ± 8,6 p<0,001
fT4, пмоль/г тк/ fT4, pmol/g of tissue	71,2 ± 7,4	68,8 ± 7,2	102,7 ± 9,4 p<0,001
Сыворотка крови/Blood serum			
ТТГ, мкМЕ/мл/ TSH, mcIU/ml	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,02 p<0,001	0,11 ± 0,02 p<0,001
fT3, пмоль/л/ fT3, pmol/l	5,4 ± 0,6	3,8 ± 0,5 p<0,001	3,9 ± 0,4 p<0,001
fT4, пмоль/л/ fT4, pmol/l	14,4 ± 1,6	11,9 ± 1,3 p<0,001	11,8 ± 1,7 p<0,001

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю у интактных мышей.

Note: p – statistically significant difference compared to the values in intact mice.

при самостоятельном росте B16/F10 – в 4,3 раза, при сочетанном их росте – в 8,4 раза (табл. 2). Однако не обнаружено изменения уровня ТТГ в ткани гипофиза и щитовидной железы при самостоятельном росте B16/F10, а при сочетанном росте B16/F10 + LLC уровень ТТГ был увеличен в 2,8 и 1,5 раза соответственно.

В щитовидной железе уровень fT3 у самцов мышей с B16/F10 был в 1,6 раза, у мышей с B16/F10 + LLC – в 2,7 раза выше этого показателя у интактных животных. Уровень fT4 в ткани щитовидной железы у мышей с B16/F10 не имел значимых отличий от показателя у интактных самцов, а у мышей с B16/F10 + LLC был выше в 1,4 раза.

В сыворотке крови самцов мышей с B16/F10 и B16/F10 + LLC уровень ТТГ был в 2,4 и 2,2 раза выше интактных показателей. При этом уровень fT3 и fT4 в сыворотке крови самцов был снижен в среднем в 1,3 раза у мышей с B16/F10 и с B16/F10 + LLC относительно значений у интактных животных.

Обсуждение

Все больше данных указывает на то, что передача сигналов ТГ при злокачественном процессе играет важную роль в пролиферации, трансформации, прогрессировании, инвазии опухоли и метастатических процессах [2]. Более того, как гипертиреоз, так и гипотиреоз связаны с развитием определенных типов диабета и рака, что указывает на сложность молекулярных механизмов, контролируемых гормонами щитовидной железы. В гипоталамусе и гипофизе ТГ действуют через ядерный рецептор ТГ β (THR β), подавляя продукцию и секрецию ТГ-рилизинга и ТТГ, замыкая петлю отрицательной обратной связи, которая поддерживает физиологические уровни ТГ-рилизинга, ТТГ и ТГ [1].

В представленном экспериментальном исследовании выявлено нарушение физиологического каскада в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, заключающееся в снижении уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе мышей при всех вариантах роста опухоли, нарушении передачи сигнала с гипоталамуса на гипофиз и с гипофиза на ЩЖ.

Одна из основных функций гипоталамуса – поддерживать гомеостаз, регулируя эндокринные и вегетативные функции организма. Рилизинг-гормон щитовидной железы, контролирующей ее гормональную секрецию, вырабатывается в паравентрикулярном ядре передней области гипоталамуса [10]. Ряд авторов предположили, что ТГ-рилизинг действует как супрессор опухоли посредством ингибирования экспрессии CDK2 и циклина Е и стимуляции передачи сигналов TGF β . Эти изменения приводят к остановке клеточного цикла в фазе G1 [11]. Мутантные варианты ТГ-рилизинга, такие как THR α -V390A и THR α -E350K/P398S, действуют как доминантно-отрицательные

ТГ-рилизинги дикого типа и могут уклоняться от регуляторных механизмов, способствуя прогрессированию рака [12]. Показано, что на ранней стадии онкогенного процесса происходит блокировка экспрессии рецепторов рилизинга THR α 1 и THR β 1, что способствует прогрессированию рака [13]. Вмешательство в экспрессию THR β 1 способствовало росту и миграции клеток рака. Более того, подавление THR β 1 индуцирует пролиферативную способность, указывая на то, что этот рецептор является негативным фактором, способным активировать репликацию клеток, и что гипотиреоз способствует прогрессированию гепатоцеллюлярной карциномы [13].

В настоящем исследовании показано, что уровень свободных форм гормонов в щитовидной железе резко возрос, что сопровождалось увеличением уровня ТТГ в сыворотке крови и, как следствие, снижением уровня fT3 и fT4.

Экспериментальные исследования с использованием модели гипотиреоза на крысах показали, что гипотиреоз влияет на митохондриальное дыхание и снижается способность митохондрий «удалять» перекись водорода. Если антиоксидантные реакции не способны восстановить клеточный гомеостаз, то повышенное образование активных форм кислорода (АФК) приводит к накоплению окислительного повреждения макромолекул, включая липиды, белки и ДНК [14]. АФК вызывают разрывы в ДНК, которые, если их не восстановить, способствуют канцерогенным процессам в чувствительных клетках. Известно, что Т3 увеличивает уровень 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-ОН-dG), биомаркера окислительного повреждения ДНК. Подтверждая роль индуцированного ТГ окислительного стресса, ведущего к повреждению ДНК, лечение антиоксидантами с использованием *N*-ацетил-1-цистеина в образцах, обработанных ТГ, уменьшало образование 8-ОН-dG [15]. Некоторые исследования с использованием экспериментальных моделей рака на бестимусных мышах показали, что системный гипотиреоз замедляет рост опухоли, но усиливает метастатические процессы, которые не зависят от экспрессии THR β 1 [16]. На модели гипотиреоидных мышей с использованием человеческих ксенотрансплантатов рака молочной железы и гепатокарциномы было показано возникновение большего количества спонтанных метастазов в тканях, таких как легкие, печень или кости, по сравнению с эутиреоидной патологией [16].

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что у животных со злокачественным процессом имеет место гипоталамическая дисфункция, выражающаяся, помимо отсутствия регуляции в связи гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, еще и гипотиреоидным состоянием животных. Необхо-

димы дальнейшие исследования для повышения уровня знаний об изменениях, которые происходят на ранних стадиях рака, связанных с ТГ, что в настоящее время ограничивает идентификацию

потенциальных биомаркеров для облегчения диагностики, прогноза и разработки новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martín-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020; 19(11). doi: 10.1111/accel.13260.
2. Liu Y.C., Yeh C.T., Lin K.H. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20): 4986. doi: 10.3390/ijms20204986.
3. Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., Yun J.S., Park Y.L., Park C.H., Ahn J., Shin H., Ryu S. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int J Cancer*. 2019; 145(12): 3257–66. doi: 10.1002/ijc.32283.
4. Tran T.V., Kitahara C.M., de Vathaire F., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(4): 245–59. doi: 10.1530/ERC-19-0417.
5. Tseng F.Y., Lin W.Y., Li C.I., Li T.C., Lin C.C., Huang K.C. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One*. 2015; 10(4). doi: 10.1371/journal.pone.0122955.
6. Pinter M., Haupt L., Hucke F., Bota S., Bucsics T., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Sieghart W. The impact of thyroid hormones on patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2017; 12(8). doi: 10.1371/journal.pone.0181878.
7. López-Noriega L., Capilla-González V., Cobo-Vuilleumier N., Martín-Vázquez E., Lorenzo P.I., Martínez-Force E., Soriano-Navarro M., García-Fernández M., Romero-Zerbo S.Y., Bermúdez-Silva F.J., Díaz-Contreras I., Sánchez-Cuesta A., Santos-Ocaña C., Hmadcha A., Soria B., Martín F., Gauthier B.R., Martín-Montalvo A. Inadequate control of thyroid hormones sensitizes to hepatocarcinogenesis and unhealthy aging. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(18): 7746–79. doi: 10.18632/aging.102285.
8. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитакки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский экологический журнал*. 2021; 2(3): 13–22. [Franciyanc E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shihlyarova A.I., Bandovkina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova YU.A. Functional state of mitochondria of cardiomyocytes in the malignant process against the background of comorbital pathology in

- the experiment. *YUzhno-Rossiyskiy Okologicheskij Zhurnal*. 2021; 2(3): 13–22. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2.
9. Кум О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитакки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы в16/f10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019; 1(201): 106–11. [Kit O.I., Kotieva I.M., Franciyanc E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova YU.A., Nemashkalova L.A. The effect of chronic neuropathic pain on the course of malignant melanoma b16/f10 in male mice. *Izvestiya vysshihh uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2019; 1(201): 106–11. (in Russian)].
10. Rigas A., Farmakis D., Papingiotis G., Bakosis G., Parisis J. Hypothalamic dysfunction in heart failure: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(1): 55–61. doi: 10.1007/s10741-017-9659-7.
11. Yen C.C., Huang Y.H., Liao C.Y., Liao C.J., Cheng W.L., Chen W.J., Lin K.H. Mediation of the inhibitory effect of thyroid hormone on proliferation of hepatoma cells by transforming growth factor-beta. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 9–21. doi: 10.1677/jme.1.01911.
12. Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 259–69. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
13. Frau C., Loi R., Petrelli A., Perra A., Menegon S., Kowalik M.A., Pinna S., Leoni V.P., Fornari F., Gramantieri L., Ledda-Columbano G.M., Giordano S., Columbano A. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats. *Hepatology*. 2015; 61(1): 249–59. doi: 10.1002/hep.27399.
14. Mancini A., Di Segni C., Raimondo S., Olivieri G., Silvestrini A., Meucci E., Currò D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016; 8. doi: 10.1155/2016/6757154.
15. Zambrano A., García-Carpizo V., Gallardo M.E., Villamueva R., Gómez-Ferrería M.A., Pascual A., Buisine N., Sachs L.M., Garesse R., Aranda A. The thyroid hormone receptor β induces DNA damage and premature senescence. *J Cell Biol*. 2014; 204(1): 129–46. doi: 10.1083/jcb.201305084.
16. Martínez-Iglesias O., García-Silva S., Regadera J., Aranda A. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development. *PLoS One*. 2009; 4(7). doi: 10.1371/journal.pone.0006428.

Поступила/Received 14.03.2022
 Одобрена после рецензирования/Revised 20.04.2022
 Принята к публикации/Accepted 12.05.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

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. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5047-1541. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8806-2641. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Горошинская Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9070-4855. ORCID: 0000-0001-6265-8500.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2189-3404. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3581-8531. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2168-8737. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: sunsur2000@mail.ru. SPIN-код: 2401-4115. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Трепитаки Лидия Константиновна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2052-1248. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3478-5811. ORCID: 0000-0003-0252-4708.

Шумарин Константин Александрович, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5042-4897. ORCID: 0000-0003-4362-9303.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: окончательное утверждение для публикации рукописи.

Франциянц Елена Михайловна: концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

Каплиева Ирина Викторовна: анализ и интерпретация результатов.

Бандовкина Валерия Ахтямовна: концепция и дизайн эксперимента.

Шихлярова Алла Ивановна: научное редактирование.

Горошинская Ирина Александровна: техническое редактирование.

Черярина Наталья Дмитриевна: редактирование рукописи, оформление библиографии.

Нескубина Ирина Валерьевна: техническое редактирование.

Погорелова Юлия Александровна: проведение эксперимента, выполнение ИФА-анализа.

Сурикова Екатерина Игоревна: научное редактирование.

Трепитаки Лидия Константиновна: проведение эксперимента.

Котиева Инга Мовлиевна: научное редактирование.

Шумарин Константин Александрович: анализ и интерпретация результатов.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena M. Frantsiyants, Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Irina V. Kaplieva, MD, DSc, Head of the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Valeria A. Bandovkina, DSc, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Alla I. Shikhlyarova, Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Irina A. Goroshinskaya, Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-6265-8500.

Natalya D. Cheryarina, Laboratory assistant, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Yulia A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: sunsur2000@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Lidia K. Trepitaki, PhD, Junior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Inga M. Kotieva, DSc, Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0252-4708.

Konstantin A. Shumarin, Postgraduate, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-4362-9303.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: final approval for publication of the manuscript.

Elena M. Frantsiyants: concept of the experiment, analysis and interpretation of results, writing of the manuscript.

Irina V. Kaplieva: data analysis and interpretation.

Valeria A. Bandovkina: concept and design of the experiment.

Alla I. Shikhlyarova: scientific editing.

Irina A. Goroshinskaya: technical editing.

Natalya D. Cheryarina: editing of the manuscript, bibliography design.

Irina V. Neskubina: technical editing.

Yulia A. Pogorelova: conducting an experiment, performance of ELISA analysis.

Ekaterina I. Surikova: scientific editing.

Lidia K. Trepitaki: conducting an experiment.

Inga M. Kotieva: scientific editing.

Konstantin A. Shumarin: analysis and interpretation of results.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-90-101
УДК: 616.34-006.6-033.2:611.36

Для цитирования: Шабунин А.В., Бедин В.В., Греков Д.Н., Тавобилов М.М., Дроздов П.А., Лебедев С.С., Карпов А.А., Чеченин Г.М., Цуркан В.А. Метастатический колоректальный рак печени. Современные тенденции хирургического лечения и результаты их применения. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 90–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-90-101
For citation: Shabunin A.V., Bedin V.V., Grekov D.N., Tavobilov M.M., Drozdov P.A., Lebedev S.S., Karpov A.A., Chechenin G.M., Tsurkan V.A. Current trends and outcomes of surgical treatment of colorectal cancer with liver metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 90–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-90-101

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

А.В. Шабунин^{1,2}, В.В. Бедин^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,2}, М.М. Тавобилов^{1,2},
П.А. Дроздов¹, С.С. Лебедев^{1,2}, А.А. Карпов¹, Г.М. Чеченин^{1,2}, В.А. Цуркан¹

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г. Москва, Россия¹
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5. E-mail: dc.drozdov@gmail.com¹
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1²

Аннотация

Цель исследования – проанализировать результаты мультидисциплинарного подхода на базе многопрофильной онкологической клиники в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени. **Материал и методы.** С 2007 по 2021 г. на базе отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ выполнено 315 хирургических вмешательств у больных с метастатическим колоректальным раком печени: резекция печени различного объема – 201 (63,8 %), радиочастотная абляция (РЧА) – 29 (9,2 %), микроволновая абляция (МВА) – 22 (6,9 %), двухэтапное миниинвазивное хирургическое лечение (ХЭПА + РЧА) – 22 (6,9 %), трехэтапное миниинвазивное хирургическое лечение (ХЭПА + РЧА + ХЭПА) – 41 (13,2 %). **Результаты.** Летальные исходы в первые 90 дней после вмешательства зафиксированы у 6 (1,9 %) больных, во всех случаях после резекции печени. Послеоперационные осложнения после резекции печени наблюдались у 49 (24,3 %) больных. Общая 5- и 10-летняя выживаемость после резекции печени составила 38,8 и 23,2 % соответственно. Факторами плохого прогноза после резекции печени явились: возраст более 70 лет ($p=0,03$), локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки или в прямой кишке ($p=0,037$), три и более метастатических очага в печени ($p=0,01$), максимальный размер опухолевого очага более 5 см ($p=0,021$), синхронный характер поражения печени ($p=0,039$), билобарное поражение печени ($p=0,007$). Послеоперационные осложнения после РЧА, ХЭПА + РЧА, ХЭПА + РЧА + ХЭПА наблюдались в 5,8; 9,1 и 7,3 % случаев соответственно. При размере метастазов не более 3 см трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость при применении РЧА составила 45,8 и 54,2 % соответственно. При размере образований от 3 до 5 см лучшие показатели трехлетней безрецидивной и общей выживаемости отмечены при трехкомпонентном миниинвазивном хирургическом лечении (ХЭПА + РЧА + ХЭПА) – 56,1 и 63,4 % соответственно. **Заключение.** Применение мультидисциплинарного подхода на базе многопрофильной онкологической клиники позволяет улучшить результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы печени, резекция печени, радиочастотная абляция.

CURRENT TRENDS AND OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASIS

A.V. Shabunin^{1,2}, V.V. Bedin^{1,2}, D.N. Grekov^{1,2}, M.M. Tavobilov^{1,2},
P.A. Drozdov¹, S.S. Lebedev^{1,2}, A.A. Karpov¹, G.M. Chechenin^{1,2}, V.A. Tsurkan¹

S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia¹
5, 2-nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: dc.drozdov@gmail.com¹
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia²
2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., 125993, Moscow, Russia²

Abstract

Aim. To analyze multimodal treatment outcomes in patients with liver metastases from colorectal cancer, who were treated at multidisciplinary cancer clinic. **Material and methods.** From 2007 to 2021, 315 colorectal cancer patients with liver metastases underwent liver resections (201, 63.8 %), radiofrequency ablation (RFA) (29, 9.2 %), microwave ablation (MWA) (22, 6.9 %), transarterial chemoembolization (TACE) in combination with RFA (22, 6.9 %), and TACE + RFA + TACE combination (41, 13.2 %) at the Department of Liver and Pancreas Surgery, Moscow Botkin Clinical Hospital. **Results.** A 90-day mortality rate was 1.9% in 6 patients who underwent liver resection. Postoperative complications after liver resection were observed in 49 patients (24.3 %). The overall 5- and 10-year survival rates after liver resection were 38.8 % and 23.2 %, respectively. The factors of poor prognosis after liver resection were: age over 70 years ($p=0.03$), localization of the primary tumor in the right half or rectum ($p=0.037$), three or more metastatic foci in the liver ($p=0.01$), maximum size of the tumor of more than 5 cm ($p=0.021$), synchronous colorectal liver metastases ($p=0.039$), and bilobar colorectal liver metastases ($p=0.007$). Postoperative complications after RFA, TACE + RFA, TACE + RFA + TACE were 5.8 %, 9.1 % and 7.3 %, respectively. In patients with a size of metastases of no more than 3 cm, the 3-year disease-free and overall survival rates after RFA were 45.8 % and 54.2 %, respectively. In patients with a size of metastases from 3 to 5 cm, the 3-year disease-free and overall survival rates after TACE + RFA + TACE were 56.1 % and 63.4 %, respectively. **Conclusion.** In colorectal cancer patients with liver metastases, multimodal treatment within a multi-disciplinary setting demonstrated significant improvements in their survival.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, liver resection, radiofrequency ablation.

Введение

В настоящее время в широкую клиническую практику внедряется большое количество диагностических и лечебных технологий для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком печени – концепция перехода от расширенных к паренхимосберегающим резекциям [1], внедрение лапароскопических и роботических резекций печени [2], методы профилактики острой пострезекционной печеночной недостаточности [3, 4], методы локальной деструкции опухоли в монорежиме [5] или в комбинации с регионарной химиотерапией [6]. Применение вышеперечисленных технологий возможно лишь в условиях многопрофильного онкологического стационара с привлечением мультидисциплинарного консилиума.

Цель исследования – проанализировать результаты мультидисциплинарного подхода на базе многопрофильной онкологической клиники в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени.

Материал и методы

С 2007 по 2021 г. в хирургической клинике ГКБ им. С.П. Боткина проведено хирургическое лечение 315 больным с метастатическим колоректальным

раком печени. Среди них 151 мужчина (47,9 %), их средний возраст составил $54,65 \pm 13,56$ (18–80) года, и 164 женщины (52,1 %), средний возраст которых составил $53,21 \pm 11,25$ (20–78) года (табл. 1). В качестве хирургического лечения применялись резекционные вмешательства различного объема ($n=201$), методы локальной деструкции опухоли: радиочастотная абляция (РЧА) ($n=29$), микроволновая абляция (МВА) ($n=22$), комбинация РЧА и химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) ($n=63$) (табл. 2).

При выборе объема резекции печени отдавали предпочтение паренхимосберегающим резекциям в объеме анатомических сегментэктомий, бисегментэктомий, атипичных резекций печени. При невозможности выполнения резекции в объеме R0 или в объеме паренхимосберегающей резекции выполняли стандартную или расширенную гемигепатэктомию. При обширных резекциях печени, при наличии в анамнезе более 6 курсов химиотерапии или при объеме ремнанта печени (aFLR) менее 40 % по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ) с определением объема остающейся функционирующей

Характеристика больных метастатическим колоректальным раком печени
Characteristics of patients with metastatic colorectal liver cancer

Показатель/Parameter	Число больных/Number of patients
Возраст/Age	
<70 лет/<70 years old	239
> 70 лет/> 70 years old	76
Пол/Sex	
Мужской/Male	151
Женский/Female	164
Локализация первичной опухоли/Localization of the primary tumor	
Правая половина толстой кишки/Right-sided colon cancer	101
Левая половина толстой кишки/Left-sided colon cancer	176
Прямая кишка/Rectum	38
Число метастазов в печени /Number of liver metastases	
Один метастаз/One metastasis	154
Два метастаза/Two metastasis	72
Три метастаза/Three metastasis	44
Более трех метастазов/More than three metastasis	45
Максимальный размер метастаза/Maximum metastasis size	
0–3 см/cm	162
3–5 см/cm	78
5–10 см/cm	48
Более 10 см/More than 10 cm	27
Время возникновения метастазов/Time of occurrence of metastasis	
Синхронные/Synchronous	59
Метахронные/Metachronous	256
Локализация метастазов в печени/Localization of metastasis in the liver	
Унилобарные/Unilobar	211
Билобарные/Bilobar	104

паренхимы печени (fFLR). При fFLR менее 30 % выполняли предоперационную эмболизацию правой ветви воротной вены (ЭПВВ) для формирования викарной гипертрофии FLR. С 2015 г. при планировании паренхимосберегающей резекции в пределах передних сегментов печени выполняли лапароскопические и роботические резекции.

Радиочастотную и микроволновую абляцию применяли при наличии противопоказаний к резекционным вмешательствам, отказе больного от подобного объема вмешательства, при наличии не более 3 метастазов, размером не более 5 см каждый (рис. 1). Локальную деструкцию опухоли выполняли с помощью одного электрода. При размере образований более 5 см локальную деструкцию опухоли не выполняли.

С 2013 г. при наличии противопоказаний для резекционного вмешательства и наличии не более 3 очагов в одной доле печени, размерами от 3 до 5 см, выполняли двух- или трехэтапное миниинвазивное хирургическое лечение. Двухэтапный метод заключался в выполнении на первом этапе ХЭПА с введением митомоцина С 10 мг и липиодола, через 7 дней – РЧА под УЗ-наведением. При трехэтапном

методе на первом этапе выполняли химиоэмболизацию печеночной артерии с введением митомоцина С 10 мг и липиодола, через 7 дней – РЧА под УЗ-наведением и через 7 дней – повторную ХЭПА с введением митомоцина С 10 мг и липиодола.

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26 версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей при нормальном распределении, в зависимости от равенства дисперсий, использовались t-критерий Стьюдента либо t-критерий Уэлча. При распределении, отличающемся от нормального, для сравнения 2 групп количественных данных – U-критерий Манна–Уитни, для 3 и более – критерий Краскела–Уоллиса. Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана–Мейера с определением статистически значимых различий с помощью log-rank test Мантеля–Кокса.

Результаты

Летальные исходы в течение 90 дней после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака в печень отмечены у 6 (3 %) больных.

Таблица 2/Table 2

Виды хирургических вмешательств у больных с метастатическим колоректальным раком
Types of surgery in patients with metastatic colorectal liver cancer

Виды хирургических вмешательств/Types of surgery	Число больных/Number of patients
Открытая резекция печени/Open liver resection	
Менее 3 сегментов печени/Less than 3 liver segments	63
Более 3 сегментов печени/More than 3 liver segments	73
ЭПВВВ + гемигепатэктомия/PVE + hemihepatectomy	24
Лапароскопическая резекция печени/Laparoscopic liver resection	
Менее 3 сегментов печени/Less than 3 liver segments	32
Более 3 сегментов печени/More than 3 liver segments	0
Роботическая резекция печени/Robotic liver resection	
Менее 3 сегментов печени/Less than 3 liver segments	9
Более 3 сегментов печени/More than 3 liver segments	0
Локальная деструкция опухоли/Local tumor destruction	
РЧА/RFA	29
МВА/MWA	22
Комбинация ХЭПА и РЧА/Combination of TACE and RFA	
ХЭПА + РЧА/TACE + RFA	22
ХЭПА + РЧА + ХЭПА/TACE + RFA + TACE	41

В 3 (1,5 %) случаях летальные исходы возникли вследствие острой пострезекционной печеночной недостаточности, в 2 (1 %) – по причине желчного перитонита с полиорганной недостаточностью, в 1 (0,5 %) – за счет аррозивного кровотечения из печеночной артерии. У 49 (24,3 %) больных наблюдалось 64 послеоперационных осложнения, из них тяжелых послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo III–V) – 38 (табл. 3). Зафиксировано 13 (6,4 %) случаев острой пострезекционной печеночной недостаточности (ОППН). Во всех наблюдениях данное осложнение возникло после расширенных резекций печени. Большинство

случаев ОППН отмечено до внедрения ОФЭКТ/КТ – 10 больных, после внедрения данной технологии – у 3 пациентов. Факторами риска развития ОППН являются объем резекции печени ($p=0,003$), отсутствие данных ОФЭКТ/КТ на предоперационном этапе ($p=0,01$). Желчные осложнения диагностированы у 15 (7,4 %) больных. Объем резекции имел значимое влияние на развитие данного осложнения ($p=0,006$): при расширенных резекциях, в том числе с формированием билиодигестивных анастомозов, в этом случае желчные осложнения зафиксированы у 13 больных, тогда как при паренхимосберегающих операциях – у 2

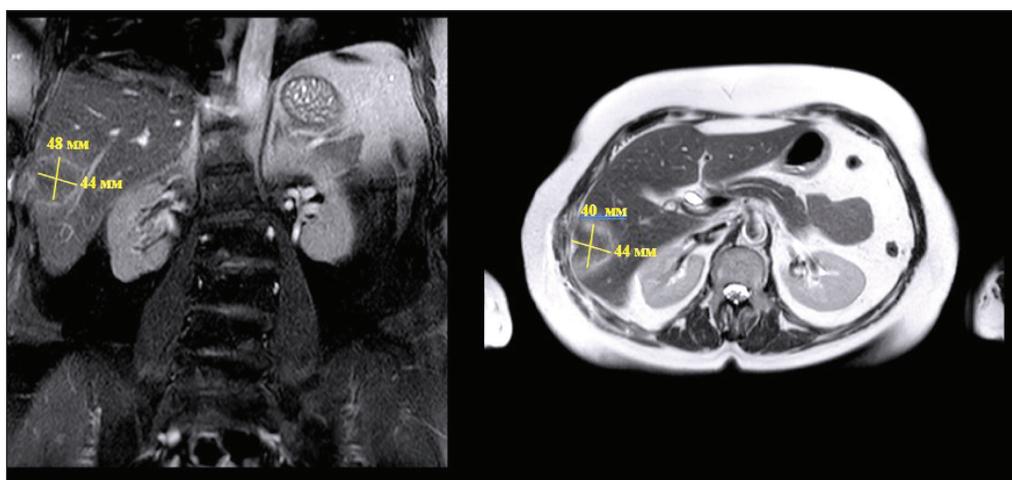


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости на 1-е сут после РЧА.
 Полный некроз опухолевой ткани
 Fig. 1. MRI of the abdominal organs on the 1st day after RFA.
 Complete necrosis of the tumor tissue

Таблица 3/Table 3

Структура послеоперационных осложнений после резекции печени

Structure of postoperative complications after liver resection

Вид осложнений/ Type of complications	Число осложнений/ Number of complications	Clavien–Dindo
Специфические осложнения/Specific complications		
Острая пострезекционная печеночная недостаточность/Acute post-resection liver failure (n=13)		
Класс А/Class A	6	II
Класс В/Class B	3	II
Класс С/Class C	4	1 – IVa, 3 – V
Желчный свищ/Biliary fistula (n=15)		
Класс А/Class A	2	II
Класс В/Class B	7	IIIa
Класс С/Class C	6	2 – IVa, 2 – IVb, 2 – V
Геморрагические осложнения/Hemorrhagic complication (n=12)		
Класс А/Class A	5	II
Класс В/Class B	4	II
Класс С/Class C	3	2 – IVa, 1 – V
Неспецифические осложнения/Non-specific complications		
Абсцесс брюшной полости/Abdominal abscess	9	IIIa
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей/ Deep vein of the lower extremities	7	5 – II, 2 – IIIa
Гидроторакс/Hydrothorax	5	IIIa
Пневмоторакс/Pneumothorax	2	IIIa
Лимфоррея/Lymphorrea	1	II

Таблица 4/Table 4

Факторы плохого прогноза общей выживаемости после резекции печени у больных с метастатическим колоректальным раком

Factors of poor prognosis of overall survival after liver resection in patients with metastatic colorectal cancer

Показатель/Parameter	Общая 5-летняя выживаемость/ Overall 5-year survival	P
Возраст/Age		
<70 лет/<70 years old	43,2 %	0,03
> 70 лет/> 70 years old	38,1 %	
Локализация первичной опухоли/Localization of the primary tumor		
Правая половина толстой кишки/Right-sided colon cancer	37,3 %	P ₁₋₂ =0,02 P ₁₋₃ =0,1 P ₂₋₃ =0,013
Левая половина толстой кишки/Left-sided colon cancer	45,8 %	
Прямая кишка/Rectum	40,4 %	
Число метастазов в печени/Number of liver metastases		
1–3 метастаза/1–3 metastasis	48,2 %	0,01
3 и более метастазов/3 and more metastasis	32,1 %	
Максимальный размер метастаза/Maximum metastasis size		
0–3 см/cm	47,3 %	P ₁₋₂ =0,015 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,2
3–5 см/cm	40,5 %	
Более 5 см /More than 5 cm	37,2 %	
Сроки возникновения метастазов/Time of occurrence of metastasis		
Синхронные/Synchronous	39,6 %	0,039
Метахронные/Metachronous	46,2 %	
Локализация метастазов в печени/Localization of metastasis in the liver		
Унилобарные/Unilobar	49,1 %	0,007
Билобарные/Bilobar	34,5 %	

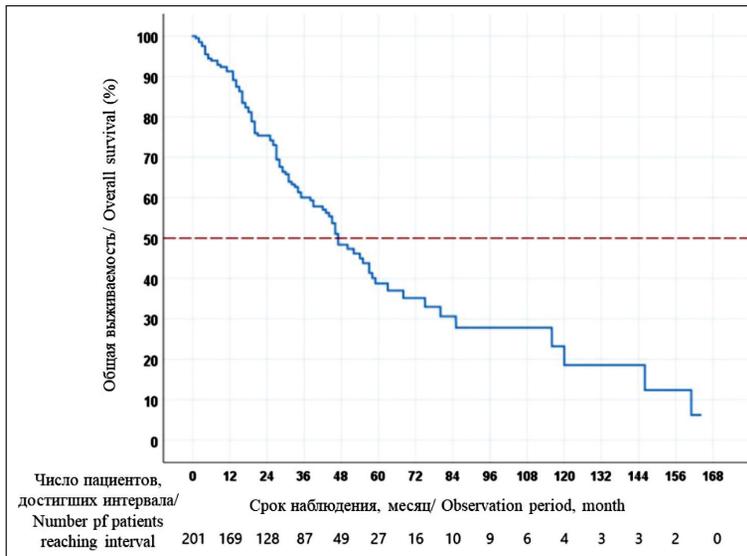


Рис. 2. Общая выживаемость больных с метастазами колоректального рака в печень после резекционных вмешательств
Fig. 2. Overall survival of patients with metastatic colorectal liver cancer after resection

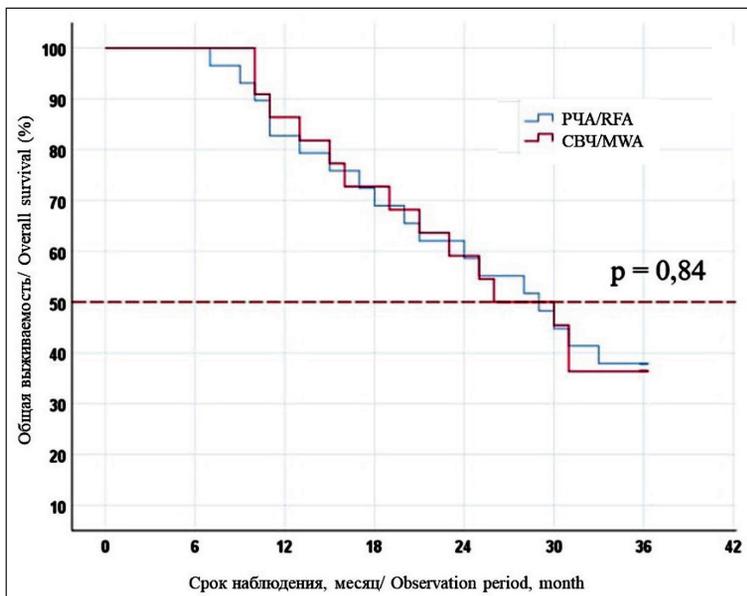


Рис. 3. Безрецидивная 3-летняя выживаемость после РЧА и МВА
Fig. 3. The 3-year disease-free survival of patients after RFA and MWA

пациентов. Геморрагические осложнения наблюдались у 12 больных, значимых факторов риска развития данного осложнения не выявлено.

Одно-, трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость после резекции печени составила 91,3; 60,1; 38,8 и 23,2 % соответственно (рис. 2). Факторами, ассоциирующимися с низкой отдаленной выживаемостью, явились возраст более 70 лет, локализация первичной опухоли в прямой кишке или правой половине толстой кишки, более 3 опухолей в печени, размер более 5 см опухолевого очага, синхронный характер поражения метастазов и билобарное поражение печени (табл. 4).

При использовании методов локальной деструкции метастазов колоректального рака в печень летальных исходов в течение 90 дней после вмешательства не наблюдалось. Послеоперационные осложнения диагностированы у 3 (5,8 %) больных. В 2 случаях наблюдался правосторонний гидроторакс, в 1 случае – пневмоторакс. Постэмболиза-

ционный синдром возник у 49 (96 %) больных, он был купирован в течение 3 сут после манипуляции во всех случаях. Безрецидивная 3-летняя выживаемость при РЧА и МВА составила 37,9 и 36,4 % (рис. 3); общая 3-летняя выживаемость – 51,7 и 45,5 % соответственно (рис. 4).

При комбинации методов деструкции и регионарной химиотерапии с применением двух-, трехкомпонентного миниинвазивного хирургического вмешательства летальных исходов в течение 90 дней не зафиксировано. Послеоперационные осложнения диагностированы у 2 (9,1 %) больных, у обоих наблюдался правосторонний гидроторакс. Постэмболизационный синдром возник у 21 (95,4 %) больного, он был купирован в течение 3 сут после каждого этапа. Безрецидивная и общая 3-летняя выживаемость после ХЭПА + РЧА составила 36,4 и 54,5 % соответственно.

При трехкомпонентном миниинвазивном хирургическом лечении летальности в течение 90 дней не

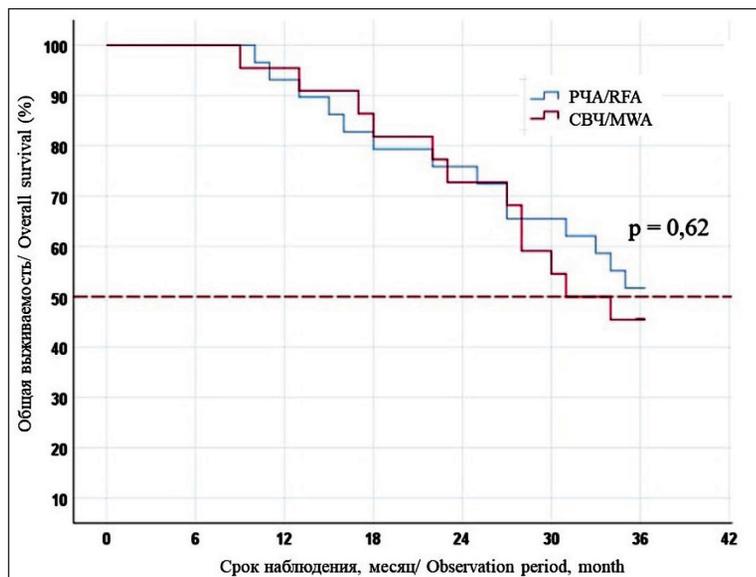


Рис. 4. Общая 3-летняя выживаемость после РЧА и МВА
Fig. 4. The 3-year overall survival after RFA and MWA

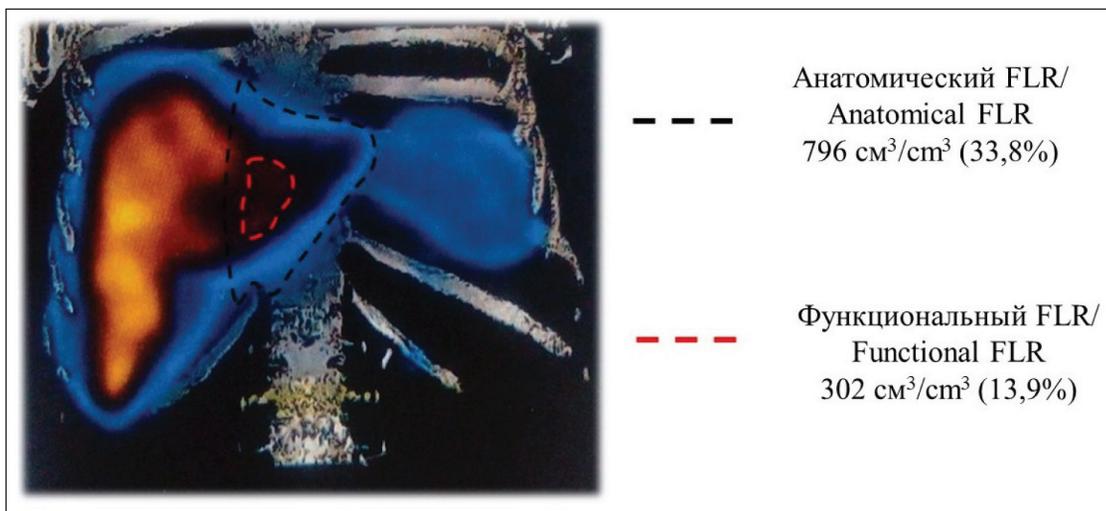


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ. Несоответствие объема анатомического и функционального FLR
Fig. 5. SPECT/CT. Volume mismatch between anatomical FLR and functional FLR

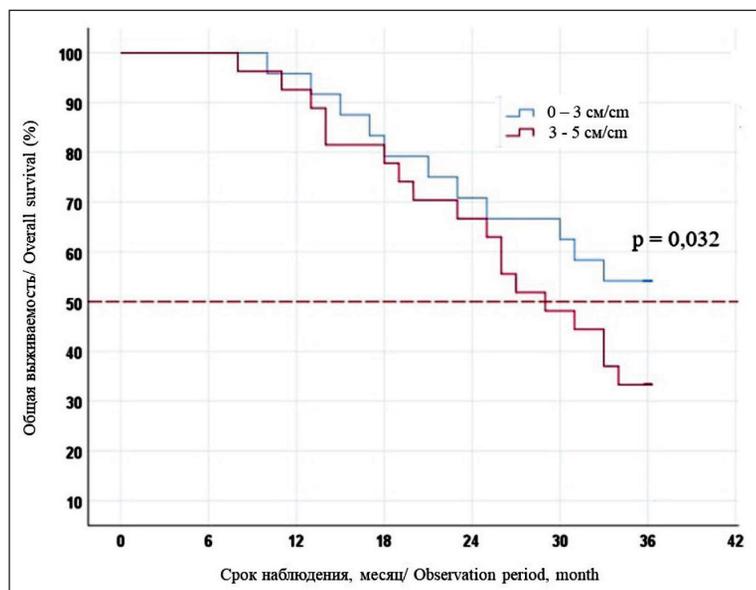


Рис. 6. Безрецидивная 3-летняя выживаемость после локальной деструкции в зависимости от размера метастаза
Fig. 6. The 3-year disease-free survival of patients after the application of methods of local destruction, depending on the size of the metastasis

зафиксировано. Послеоперационные осложнения диагностированы у 3 (7,3 %) больных. Во всех случаях наблюдался правосторонний гидроторакс. Постэмболизационный синдром зафиксирован у 39 больных (95,1 %), был купирован в течение 3 сут после каждого этапа. Безрецидивная и общая 3-летняя выживаемость при ХЭПА + РЧА + ХЭПА составила 56,1 и 63,4 % соответственно.

Обсуждение

Резекционные вмешательства при метастазах колоректального рака в печень остаются первой линией хирургического лечения, так как ассоциируются с лучшими результатами общей выживаемости (5-летняя выживаемость – 38,8 %). В нашем исследовании 63,8 % пациентов перенесли резекцию печени различного объема. В то же время резекция печени – это лишь один из этапов лечения метастатического колоректального рака, поэтому улучшение непосредственных результатов резекционных вмешательств – важная цель хирурга-гепатолога. Специфические осложнения (острая пострезекционная печеночная недостаточность, желчеистечение, кровотечение) вносят существенный вклад в структуру послеоперационных осложнений (62,5 %) и являются основной причиной летальности в раннем послеоперационном периоде (100 %).

В нашем исследовании факторами риска развития ОППН явились объем резекции более 3 сегментов печени ($p=0,003$) и отсутствие данных ОФЭКТ/КТ на предоперационном этапе ($p=0,01$). В то же время частота билиарных осложнений также зависит от объема резекции ($p=0,006$). Минимизация риска развития ОППН и желчных осложнений [7], схожие результаты отдаленной выживаемости [8] побудили нашу клинику к пересмотру концепции выбора объема резекционного вмешательства в пользу паренхимосберегающих операций. В настоящее время соотношение обширных резекций к паренхимосберегающим в год составляет 1:3.

При необходимости выполнения обширных резекций нужно иметь представление о функциональной активности ремнанта печени. Предшествующая химиотерапия, пограничный анатомический объем FLR – факторы риска развития ОППН, для ее профилактики посредством предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены [9] необходимо проведение ОФЭКТ/КТ с определением объема остающейся функционирующей паренхимы печени. По данным нашей клиники, в 25 % случаев достаточный анатомический объем FLR ассоциируется с недостаточным функциональным объемом FLR, эти больные входят в группу риска развития ОППН (рис. 5).

Основной пик геморрагических осложнений пришелся на этап увлечения «модными» технологиями диссекции паренхимы печени (ультразвуковой скальпель, LigaSure, CUSA и т. д.). В процессе анализа собственных результатов мы сделали

вывод, что в большинстве случаев при обработке вен электрохирургические технологии не всегда в состоянии эффективно заменить лигирование и/или прошивание интрапаренхиматозных сосудов. В нашей клинике мы придерживаемся протокола диссекции паренхимы, который включает использование CUSA, биполярной коагуляции с обязательным прошиванием или перевязыванием сосудов диаметра более 1 мм и отказ от клипирования на стороне остающейся паренхимы печени [10].

Результаты отдаленной выживаемости при колоректальном раке с метастазами в печень зависят от большого числа характеристик опухоли, проводимого системного лекарственного и лучевого лечения, соматического статуса пациента. По нашим данным, факторами плохого прогноза являются билобарное поражение печени ($p=0,007$), синхронный характер ее поражения ($p=0,039$), размер метастазов более 5 см ($p=0,021$), количество метастазов более трех ($p=0,01$), что необходимо учитывать после резекции печени при планировании лекарственного лечения на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

Несмотря на активное развитие резекционных технологий в лечении больных метастатическим колоректальным раком, прооперировать возможно менее 50 % пациентов [11]. Основными противопоказаниями к резекции являются генерализация опухолевого процесса, техническая невозможность выполнения R0 резекции с условием сохранения более 30 % fFLR, тяжелое состояние пациента, отказ больного от операции. В двух последних случаях показаны методы локальной деструкции. Нами не получено значимых показателей в безрецидивной и общей выживаемости при радиочастотной (37,9 и 51,7 %) и микроволновой абляции (36,4 и 45,5 %), на основании чего мы сделали вывод об отсутствии преимуществ одной из этих технологий над другой.

Значимым ограничением применения методов локальной деструкции является размер опухолевого очага. Добиться полного коагуляционного некроза при размере метастаза более 5 см удается менее чем в 50 % случаев, и это является противопоказанием к вмешательству [11]. Кроме того, по нашим данным, при размере образований от 3 до 5 см результаты безрецидивной (25,9 vs 45,8 %, $p=0,032$) и общей выживаемости (33,3 vs 54,2 %, $p=0,02$) значимо хуже, чем у пациентов, которым применялись методы локальной деструкции для лечения очагов менее 3 см (рис. 6, 7). Это объясняется наличием небольших сателлитных метастазов, расположенных по периферии основного очага, которые в дальнейшем являются причиной локального рецидива. В этом случае мы применяем РЧА в сочетании с химиоэмболизацией печеночной артерии. Использование на первом этапе ХЭПА воздействует на периферию опухоли и сателлитные очаги, проведение РЧА через 7 дней позволяет

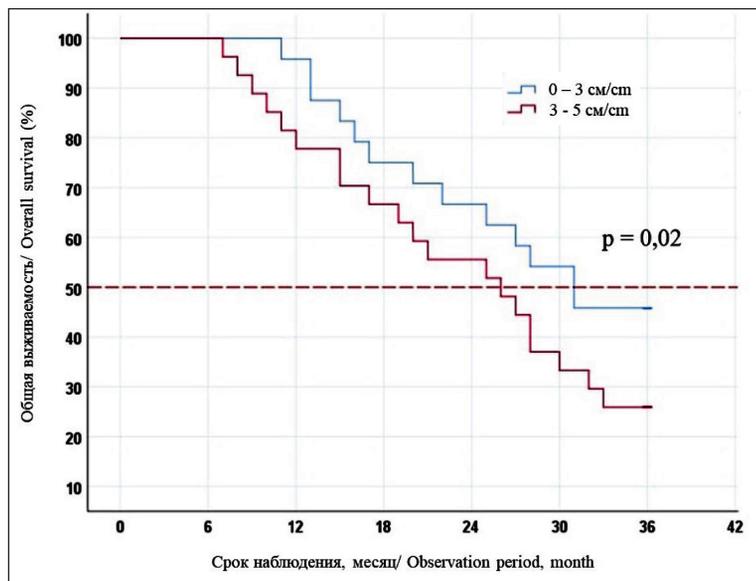


Рис. 7. Общая 3-летняя выживаемость после локальной деструкции в зависимости от размера метастаза

Fig. 7. The 3-year overall survival after local destruction methods, depending on the size of the metastasis

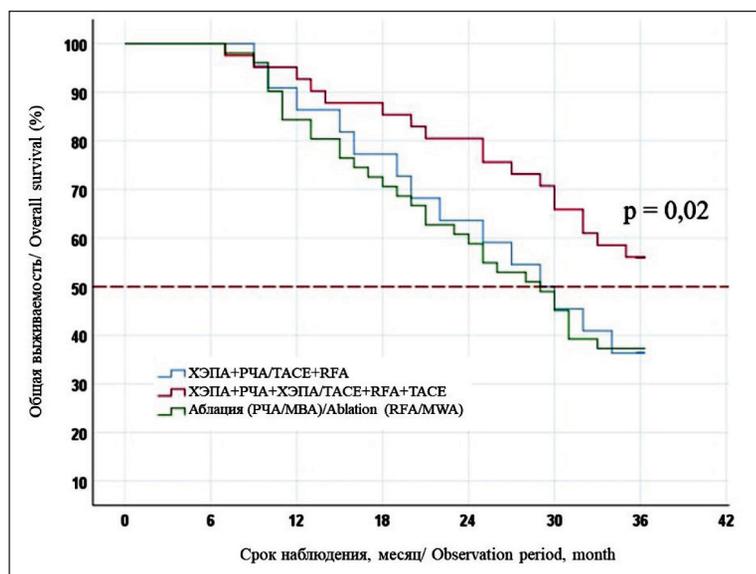


Рис. 8. Безрецидивная 3-летняя выживаемость после локальной деструкции в монорежиме или в комбинации с ХЭПА

Fig. 8. The 3-year disease-free survival of patients after the methods of local destruction used in mono mode or in combination with TACE

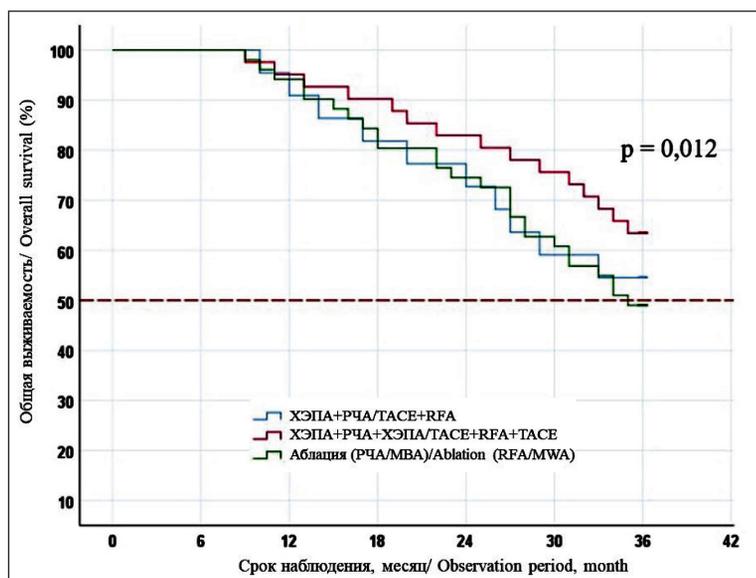


Рис. 9. Общая 3-летняя выживаемость после локальной деструкции в монорежиме или в комбинации с ХЭПА

Fig. 9. The 3-year overall survival of patients after the use of local destruction methods alone or in combination with TACE

добиться более полного коагуляционного некроза опухолевой ткани. Наш опыт двухэтапного миниинвазивного хирургического лечения не показал преимуществ в безрецидивной (36,4 vs 37,3 %, $p=0,7$) и общей выживаемости (54,5 vs 49 %, $p=0,6$). Это объясняется особенностями артериального кровоснабжения метастазов колоректального рака, что снижает эффективность ХЭПА. Для повышения эффективности хирургического лечения мы добавили третий компонент в виде повторной ХЭПА через 7 дней после РЧА, обосновывая это тем, что ответом на аблацию являются местная гиперемия, усиление кровоснабжения тканей вокруг очага, тем самым повторный курс артериальной химиотерапии позволит добиться полного некроза опухолевой ткани. Применение трехкомпонентного миниинвазивного вмешательства позволило значительно улучшить результаты трехлетней безрецидивной (56,1 vs 36,4 %, $p=0,02$) и общей выживаемости (63,4 vs 49 %, $p=0,012$) по сравнению с двухкомпонентной методикой (рис. 8, 9).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Rahnemai-Azar A.A., Felekouras E., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(6): 1076–85. doi: 10.1007/s11605-017-3397-y.
2. Efanov M., Alikhanov R., Tsvirkun V., Kazakov I., Melekhina O., Kim P., Yankovich A., Grendal K., Berelavichus S., Khatkov I. Comparative analysis of learning curve in complex robot-assisted and laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford).* 2017; 19(9): 818–24. doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.003.
3. Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Сергеев В.И., Таразов П.Г. Предоперационная эмболизация воротной вены и химиоэмболизация печеночной артерии в комбинированном лечении пациентов со злокачественными опухолями печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2016; 21(3): 20–4. [Granov D.A., Polikarpov A.A., Sergeev V.I., Tarazov P.G. Preoperative Portal Vein Embolization and Hepatic Arterial Chemoembolization in the Combined Treatment of Patients with Liver Malignancies. *Annals of HPB Surgery.* 2016; 21(3): 20–4. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2016320-24.
4. Kulikova N., Kulezneva Yu., Melekhina O., Alikhanov R., Efanov M. Immediate outcomes of percutaneous radiofrequency-assisted liver partition and portal vein embolization for staged hepatectomy (PRALPPS) in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC). *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2021; 25(1): 190. doi: 10.14701/ahbps.LV-PP-3-3.
5. Чжао А.В., Вишневецкий В.А., Ионкин Д.А., Олифир А.А., Айвазян Х.А., Коваленко Ю.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Карельская Н.А. Выбор метода локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2019; 24(4): 30–6. [Chzhao A.V., Vishnevsky V.A., Ionkin D.A., Olifir A.A., Ayvazyan X.A., Kovalenko Yu.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A., Karelskaya N.A. The choice of local destruction method of colorectal cancer liver metastases. *Annals of HPB Surgery.* 2019; 24(4): 30–6. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2019430-36.
6. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А. Комбинированное лечение больных неоперабельными метастазами колоректального рака печени. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(3): 34–40. [Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Drozdov P.A. Combined modality treatment for patients with inoperable colorectal liver metastases. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(3): 34–40. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-34-40.

Заключение

В настоящее время для хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в печень должны использоваться современные протоколы резекционных вмешательств с минимизацией хирургического доступа и применением паренхимосберегающих технологий, методы локальной деструкции опухолевой ткани в монорезиме при размере образований до 3 см или в составе трехкомпонентного миниинвазивного вмешательства с использованием химиоэмболизации печеночной артерии при размере образований до 5 см. Решение о применении метода хирургического лечения необходимо принимать мультидисциплинарным консилиумом на базе многопрофильного онкологического стационара. Применение мультидисциплинарного подхода позволяет улучшить результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком.

7. Borakati A., Froghi F., Shetye A., Fusai G.K., Davidson B.R., Mirnezami R. Assessing the Impact of Primary Tumour Location on Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Weighted Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2022; 46(7): 1734–55. doi: 10.1007/s00268-022-06514-z.

8. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В., Греков Д.Н., Тавобилов М.М., Дроздов П.А., Карпов А.А., Журавель О.С., Озерова Д.С. Сравнение паренхим-сберегающих и обширных резекций в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2019; (1): 42–9. [Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., Grekov D.N., Tavobilov M.M., Drozdov P.A., Karpov A.A., Zhuravel O.S., Ozerova D.S. Comparison of parenchyma-saving and extensive resections in the treatment of patients with metastasis of colorectal cancer to the liver. *Bulletin of Surgical Gastroenterology.* 2019; (1): 42–9. (in Russian)].

9. Добродеев А.Ю., Костромичский Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Августинович А.В. Современные подходы к хирургическому лечению больных колоректальным раком с метастазами в печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2022; 27(1): 80–6. [Dobrodeev A.Y., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Avgustinovich A.V. Modern approaches to surgical treatment of patients with colorectal cancer liver metastases. *Annals of HPB Surgery.* 2022; 27(1): 80–6. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2022-1-80-86.

10. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Карпов А.А. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; (3): 5–12. [Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Karpov A.A. Specific complications of liver resection and their prevention. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020; (3): 5–12. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia20200315.

11. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005; 242(2): 158–71. doi: 10.1097/01.sla.0000171032.99149.fe.

Поступила/Received 30.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 06.09.2022

Принята к публикации/Accepted 27.09.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шабунин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; заведующий кафедрой хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8917-7732. ORCID: 0000-0002-0522-0681.

Бедин Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4313-6714. ORCID: 0000-0001-8441-6561.

Греков Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; доцент кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6841-7128. ORCID: 0000-0001-8391-1210.

Тавобилов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9554-5553. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

Дроздов Павел Алексеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансплантации органов и/или тканей человека, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (г. Москва, Россия). E-mail: dc.drozdzov@gmail.com. SPIN-код: 8184-8918. ORCID: 0000-0001-8016-1610.

Лебедев Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, руководитель центра амбулаторной онкологической помощи, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; доцент кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2736-0683. ORCID: 0000-0001-5366-1281.

Карпов Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9877-4166. ORCID: 0000-0002-5142-1302.

Чеченин Григорий Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; доцент кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7842-4920. ORCID: 0000-0002-4883-2389.

Цуркан Владимир Андреевич, врач-интервенционный радиолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5378-2801. ORCID: 0000-0001-5176-9061.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шабунин Алексей Васильевич: внедрение хирургических технологий в лечение очаговых образований печени, выполнение резекционных вмешательств на печени, концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Бедин Владимир Владимирович: организация работы хирургической клиники многопрофильного стационара, выполнение резекционных вмешательств на печени, редактирование рукописи.

Греков Дмитрий Николаевич: организация работы онкологической клиники многопрофильного стационара, выполнение резекционных вмешательств на печени.

Тавобилов Михаил Михайлович: выполнение резекционных вмешательств на печени, редактирование рукописи, организация лечебного процесса в отделении хирургии печени и поджелудочной железы.

Дроздов Павел Алексеевич: организация лечебного процесса в отделении трансплантации, выполнение трансплантаций печени, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Лебедев Сергей Сергеевич: организация работы амбулаторного онкологического звена многопрофильного стационара, выполнение резекционных операций на печени, редактирование рукописи.

Карпов Алексей Андреевич: выполнение резекционных операций на печени, редактирование рукописи.

Чеченин Григорий Михайлович: выполнение операций по радиочастотной абляции опухолей печени, редактирование рукописи.

Цуркан Владимир Андреевич: выполнение оперативных вмешательств по химиоэмболизации печеночной артерии, редактирование рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey V. Shabunin, MD, Professor, Academician of RAS, Head Physician at S.P. Botkin City Clinical Hospital; Head of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0522-0681.

Vladimir V. Bedin, MD, Deputy Head Physician at S.P. Botkin City Clinical Hospital; Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8441-6561.

Dmitry N. Grekov, MD, PhD, Deputy Head Physician at S.P. Botkin City Clinical Hospital; Associate Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8391-1210.

Michail M. Tavobilov, MD, Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery at S.P. Botkin City Clinical Hospital; Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0335-1204.

Pavel A. Drozdov, MD, PhD, Head of the Department of Organ and/or Tissue Transplantation at S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8016-1610.

Sergey S. Lebedev, MD, PhD, Head of the Center for outpatient oncological care at S.P. Botkin City Clinical Hospital; Associate Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5366-1281.

Alexey A. Karpov, MD, PhD, Surgeon of the Department of Liver and Pancreas Surgery at Moscow Botkin Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5142-1302.

Gregory M. Chechenin, MD, PhD, Surgeon of the Department of Liver and Pancreas Surgery at S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4883-2389.

Vladimir A. Tsurkan, MD, Interventional Radiologist of the S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5176-9061.

AUTHOR CONTRIBUTION

Aleksey V. Shabunin: the concept and design of the study, performing liver resection, approval of the final version of the article.

Vladimir V. Bedin: the concept and design of the study, performing liver resection, editing of the manuscript.

Dmitry N. Grekov: the concept and design of the study, performing liver resection, editing of the manuscript.

Michail M. Tavobilov: the concept and design of the study, performing liver resection, editing of the manuscript.

Pavel A. Drozdov: writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article, performing liver transplantation.

Sergey S. Lebedev: performing liver resection, editing of the manuscript.

Alexey A. Karpov: performing liver resection, editing of the manuscript.

Gregory M. Chechenin: performing RFA and MWA liver lesions, editing the manuscript.

Vladimir A. Tsurkan: performing surgical interventions for partial splenic embolization, editing the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Волков С.В., Лобанов С.Л., Добродеев А.Ю. Особенности состава кишечной микробиоты у больных раком толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 102–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-102-108

For citation: Volkov S.V., Lobanov S.L., Dobrodeev A.Yu. Features of the composition of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 102–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-102-108

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

С.В. Волков¹, С.Л. Лобанов¹, А.Ю. Добродеев²

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия¹
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: vsv_19@mail.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Цель исследования – изучить состав кишечной микробиоты и определить возможности ее использования для диагностики и прогнозирования течения рака толстой кишки (РТК). **Материал и методы.** В период с 2017 по 2021 г. на базе ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» проведено исследование, в которое было включено 75 больных РТК (I группа, основная) и 25 здоровых лиц (II группа, контрольная). В основной группе проводились хирургическое лечение и адъювантная химиотерапия. Для определения состава кишечной микробиоты у больных основной группы забор биоптатов с опухолевой ткани и с визуально не измененной слизистой оболочки толстой кишки производился после завершения операции (из макропрепарата), а у здоровых лиц – с визуально не измененной слизистой оболочки толстой кишки во время видеокколоноскопии. **Результаты.** При анализе толстокишечной микробиоты у больных РТК установлено достоверное снижение количественного состава *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные) и увеличение *Clostridium spp.* относительно здоровых лиц. Выявлена значимая связь количества *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. coli* – с полом больного; *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Staphylococcus spp.* (CNS) – со степенью дифференцировки опухоли; условно-патогенной микрофлоры – с формой роста опухоли. Отдельные комбинации состава кишечной микробиоты у больных РТК являются факторами прогноза развития послеоперационных осложнений (*Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. coli* <3,0 КОЕ/г) и 3-летней выживаемости (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides* и *E. coli* ≥3,0 КОЕ/г). **Заключение.** Исследование кишечной микробиоты позволяет дифференцировать больных РТК, а также прогнозировать риск развития послеоперационных осложнений и выживаемость больных.

Ключевые слова: рак толстой кишки, кишечная микробиота, диагностика, прогноз.

FEATURES OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

S.V. Volkov¹, S.L. Lobanov¹, A.Yu. Dobrodeev²

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russia¹

39a, Gorky St., 672090, Chita, Russia. E-mail: vsv_19@mail.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to investigate the composition of the intestinal microbiota and determine the feasibility of using it in diagnosis and prognosis of colorectal cancer (CRC). **Material and Methods.** The study included 75 patients with CC (study group I) and 25 healthy individuals (control group II) who were treated at Chita

State Medical Academy from 2017 to 2021. Group I patients underwent surgery and adjuvant chemotherapy. To determine the composition of the intestinal microbiota, biopsy specimens were taken from the tumor tissue and from the visually unchanged colon mucosa after the completion of surgery in the study group and from the visually unchanged colon mucosa during colonoscopy in the control group. **Results.** The counts of *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (typical) in the intestinal microbiota were significantly lower and the concentration of *Clostridium spp.* was higher in CRC patients than in healthy individuals. Significant relationships between the counts of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. coli* and the patient's gender; *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Staphylococcus spp.* (CNS) and the tumor grade; conditionally pathogenic microflora and the form of tumor growth were found. Some combinations of the composition of the intestinal microbiota in CRC patients are predictive factors for the development of postoperative complications (*Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. coli* <3.0 CFU/g) and 3-year survival (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides* and *E. coli* ≥3.0 cfu/g). **Conclusion.** The study of the intestinal microbiota makes it possible to differentiate patients with CRC, as well as to predict the risk of postoperative complications and patient survival.

Key words: colon cancer; intestinal microbiota; diagnostics, prognosis.

Введение

Рак толстой кишки (РТК) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей среди населения нашей страны [1]. При первичном обращении у 70–80 % больных диагностируется РТК III–IV стадии [2]. Поздняя диагностика является одной из главных причин высокой летальности и низкой выживаемости [3]. Для уменьшения количества запущенных форм рака и снижения высокого уровня летальности необходимо выявление РТК на ранних стадиях. В связи с этим актуальным является поиск новых диагностических маркеров, позволяющих заподозрить данную патологию и предпринять детальное обследование больных.

В настоящее время активно исследуется влияние микробиоты на развитие и течение РТК [4, 5]. Кишечная микробиота – достаточно многообразный, но уравновешенный и четко функционирующий биологический механизм. По данным литературы, опухолевый процесс сопровождается некоторыми качественными и количественными изменениями микробного мира [6]. Изучение характера кишечной микробиоты может не только углубить знания об особенностях РТК, но и внести вклад в фундаментальные вопросы канцерогенеза. При обобщении результатов исследований биопсийного материала у больных РТК выявлено, что имеются количественные и качественные различия среди ряда колоний (*Escherichia/Shigella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Oribacterium*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Akkermansia*) в опухолевой ткани и неизменной слизистой оболочке толстой кишки [5, 7].

Целью исследования были изучение состава кишечной микробиоты и определение возможности ее использования для диагностики и прогнозирования течения РТК.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в

период с 2017 по 2021 г. В исследование включено 75 больных с морфологически верифицированным РТК (I группа, основная) и 25 здоровых лиц (II группа, контрольная). Диагноз у больных РТК устанавливался на основании видеокolonоскопии и гистологического исследования. Для исключения дополнительной патологии в сравниваемых группах проводились общеклинические анализы, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ и мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, видеогастроскопия и видеокolonоскопия, ЭКГ и осмотр терапевта.

Характеристика по полу и возрасту представлена в табл. 1. Средний возраст в основной и контрольной группах составил $58,7 \pm 13,8$ и $56,4 \pm 11,3$ года соответственно, что отвечает статистическим данным о заболеваемости РТК. Соотношение мужчин и женщин в группах – 1:1.

У больных РТК чаще всего опухоль локализовалась в сигмовидном и ректосигмоидном отделах – по 18 (24 %) наблюдений соответственно (табл. 2). В большинстве случаев выявлен РТК II стадии – 56 (74,7 %), реже встречался РТК III стадии – 13 (17,3 %) больных, у которых отмечалось метастатическое поражение от 1 до 3 регионарных лимфоузлов. Наиболее часто регистрировались умереннодифференцированные – 55 (73,3 %) и инфильтративно-язвенные – 58 (77,3 %) опухоли.

Хирургическое лечение у всех больных РТК выполнено в радикальном объеме (R0), с учетом локализации и распространенности опухоли (табл. 3). В послеоперационном периоде у больных РТК по показаниям (при распространенности опухолевого процесса T4 и/или N+) проводилось 6–10 курсов адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX.

Для определения состава кишечной микробиоты у больных основной группы забор биоптатов с опухолевой ткани и с визуально не измененной слизистой оболочки толстой кишки производился после завершения операции (из макропрепарата), а у здоровых лиц – с визуально не измененной слизистой оболочки толстой кишки во время ви-

Таблица 1/Table 1

Характеристика по полу и возрасту
Characteristics by sex and age

Показатели/ Indices	Основная группа/ Study group (n=75)	Контрольная группа / Control group (n=25)
Пол/Sex		
Мужчины/Men	38 (50,7 %)	13 (50,7 %)
Женщины/Women	37 (49,3 %)	12 (49,3 %)
Средний возраст, лет/Average age, years	58,7 ± 13,8	56,4 ± 11,2

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологическая характеристика РТК
Clinical and morphological characteristics of CRC

Показатели/ Indices	Количество (n=75)/ Quantity (n=75)
Локализация опухоли/Tumor localization	
Слепая кишка/Cecum	9 (12,0 %)
Восходящий отдел/Ascending colon	12 (16,0 %)
Поперечно-ободочная кишка/Transverse colon	11 (14,7 %)
Нисходящий отдел/Descending colon	7 (9,3 %)
Сигмовидная кишка/Sigmoid colon	18 (24,0 %)
Ректосигмоидный отдел/Rectosigmoid colon	18 (24,0 %)
Стадия опухоли/Stages of the tumor	
I (T1–2N0M0)	6 (8,0 %)
IIA (T3N0M0)	5 (6,7 %)
IIIB (T4aN0M0)	39 (52,0 %)
IIIC (T4bN0M0)	12 (16,0 %)
IIIA (T1–2N1a-bM0)	6 (8,0 %)
IIIB (T3–4aN1a-bM0)	7 (9,3 %)
Формы роста опухоли/Forms of tumor growth	
Экзофитная/Exophytic	17 (22,7 %)
Инфильтративно-язвенная/Infiltrative-ulcerative	58 (77,3 %)
Степень дифференцировки/Degree of differentiation	
Высокодифференцированная аденокарцинома/Well differentiated adenocarcinoma	15 (20,0 %)
Умереннодифференцированная аденокарцинома/ Moderately differentiated adenocarcinoma	55 (73,3 %)
Низкодифференцированная аденокарцинома/ Poorly differentiated adenocarcinoma	5 (6,7 %)

Таблица 3/Table 3

Хирургическое лечение больных РТК
Surgical treatment of patients with CRC

Объем оперативного вмешательства/ Extent of surgery	Количество (n=75)/ Number (n=75)
Гемиколэктомия справа/ Hemicolectomy on the right	24 (32,0 %)
Резекция поперечной ободочной кишки/Resection of the transverse colon	8 (10,7 %)
Гемиколэктомия слева/ Hemicolectomy on the left	15 (20,0 %)
Резекция сигмовидной кишки/ Resection of the sigmoid colon	10 (13,3 %)
Передняя резекция прямой кишки/ Anterior resection of the rectum	18 (24,0 %)

деоколоноскопии. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки (5–6 фрагментов) помещались в предварительно взвешенный стерилизованный стеклянный флакон и доставлялись в бактериологическую лабораторию в термоконтейнере в течение 2 ч.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались в программе Statistica 10.0. Для количественных признаков производился расчет медиан (Me) и стандартных отклонений (σ). Оценка нормальности распределения значений переменных проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q_1 ; Q_3). Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применялся критерий Манна–Уитни. При попарном сравнении применялась поправка Бонферрони. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Кривые выживаемости больных РТК строились по методу Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение

При сравнительном бактериологическом анализе биопсийного материала толстой кишки в основной и контрольной группах установлены значимые изменения уровня *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные), *Clostridium spp.* по «схеме»: слизистая здорового человека → неизменная слизистая больного РТК → опухолевая ткань (табл. 4).

В частности, в контрольной группе у здоровых добровольцев отмечалось значимо большее количество *Bifidobacterium spp.* (7,6 КОЕ/г), *E. coli* (типичные) (6,1 КОЕ/г) с одновременным низким значением, характеризующим *Clostridium spp.* (2,2 КОЕ/г), по сравнению с аналогичными показателями у больных раком толстой кишки (*Bifidobacterium spp.* – 5,6 КОЕ/г, *E. coli* (типичные) – 4,6 КОЕ/г, *Clostridium spp.* – 3,7 КОЕ/г). Изменение состава отдельных компонентов микрофлоры может быть ассоциировано с аденокарциномой толстой кишки. Кроме того, отмечается зависимость уровней этих изменений от таких клинико-морфологических характеристик, как принадлежность пациентов по полу в сравниваемых группах, макроскопического типа опухоли и степени ее дифференцировки. В основной группе у мужчин, страдающих РТК, превалировал количественный состав *Lactobacillus spp.* (7,0 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (6,1 КОЕ/г), *Bacteroides spp.* (8,0 КОЕ/г), *E. coli* (типичные) (5,2 КОЕ/г) по сравнению с женщинами – *Lactobacillus spp.* (6,0 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (5,0 КОЕ/г), *Bacteroides spp.* (6,8 КОЕ/г), *E. coli* (типичные) (4,1 КОЕ/г) ($p < 0,05$). Условно-патогенная микрофлора (УПМ) в большем количестве присутствует в опухолевой ткани при инфильтративно-язвенной форме роста опухоли (5,8 КОЕ/г), чем при экзофитном типе (3,2 КОЕ/г) ($p = 0,012$). В неизменной слизистой толстой кишки у больных РТК таких особенностей не выявлено.

Таблица 4/Table 4

Состав кишечной микробиоты в сравниваемых группах (количество микроорганизмов в 1 г биоптата ($lg=10^1$ КОЕ/г))

The composition of the intestinal microbiota in the groups (number of microorganisms in 1 g of biopsy specimen ($lg=10^1$ CFU/g))

Микроорганизмы/ Microorganisms	Основная группа/ Study group (n=75)		Группа контроля (3)/ Control group (3) (n=25)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Неизменная слизистая оболочка (1)/ Unaltered mucosa (1)	Опухоль (2)/ Tumor (2)				
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,6 [6,0–8,0]	5,5 [5,0–6,0]	8,2 [7,0–9,0]	0,003	0,003	0,002
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,9 [6,0–8,0]	5,6 [5,0–7,0]	7,6 [6,0–8,0]	0,001	0,026	0,001
<i>Clostridium spp.</i>	2,9 [2,0–3,0]	3,7 [2,0–5,0]	2,2 [2,0–3,0]	0,004	0,001	0,001
<i>Escherichia coli</i> (типичные)	5,4 [5,0–6,0]	4,6 [3,0–6,0]	6,1 [6,0–7,0]	0,001	0,049	0,009
<i>Escherichia coli</i> (гемолитические)	3,1 [3,0–4,0]	3,3 [3,0–6,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,003	>0,05	0,042
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативные)/	3,3 [3,0–4,0]	3,7 [3,0–4,0]	3,1 [3,0–4,0]	0,004	>0,05	0,002
<i>Enterobacteriaceae</i>	5,4 [4,0–6,0]	5,8 [3,0–6,0]	5,8 [5,0–6,0]	0,001	0,001	0,029
<i>Pseudomonas spp.</i>	3,0 [3,0–3,0]	3,2 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,008	>0,05	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i> (CNS)	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	3,3 [3,0–4,0]	>0,05	0,002	0,002
<i>Candida spp.</i>	2,8 [2,0–3,0]	3,2 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	0,002	<0,0001	0,002

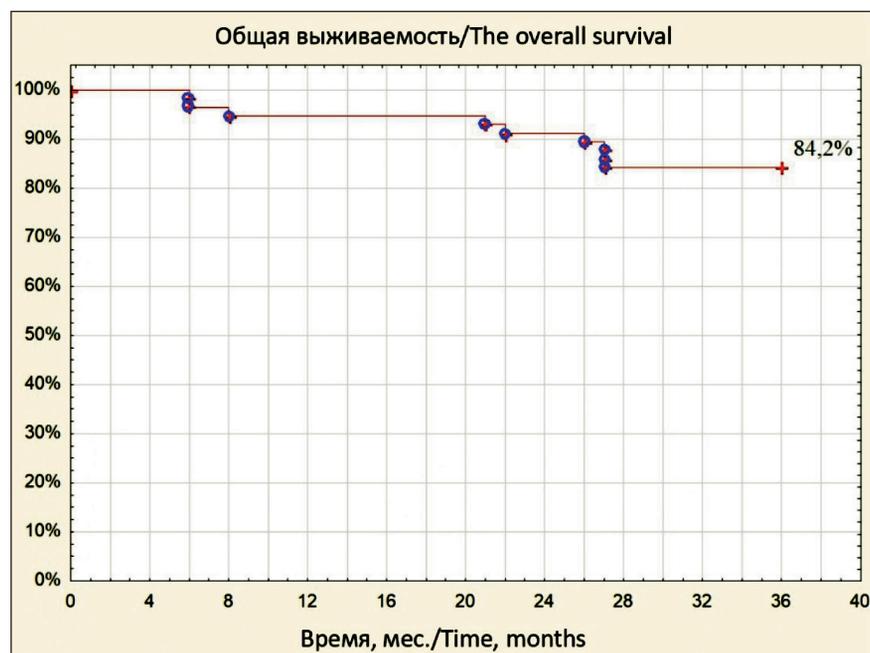


Рис. 1. Общая выживаемость больных РТК
Fig. 1. Overall survival of patients with CRC

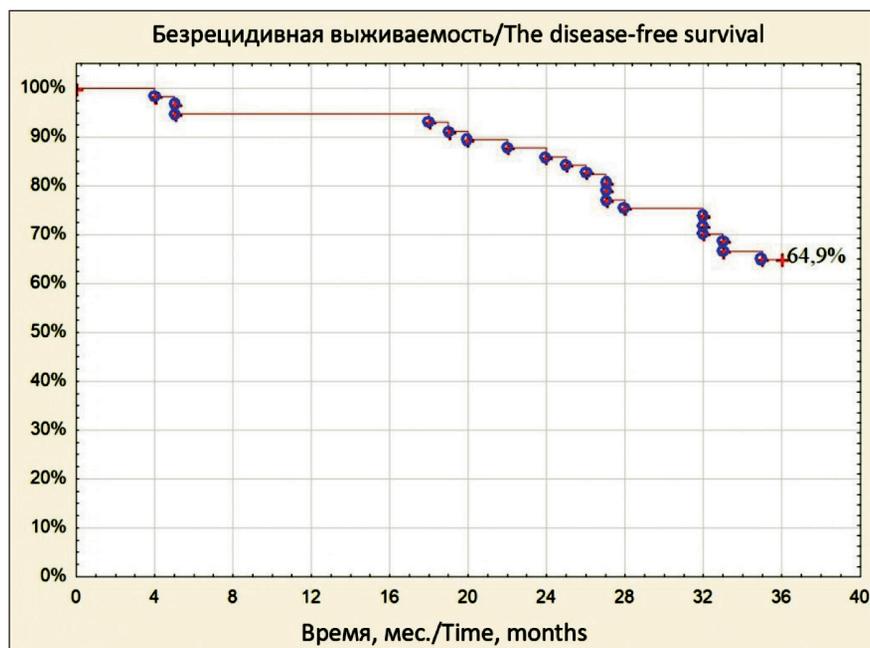


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных РТК
Fig. 2. Relapse-free survival of patients with CRC

При сравнительном анализе количественного состава микробиоты в зависимости от степени дифференцировки опухоли установлено, что *Lactobacillus spp.* (6,2 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (8,0 КОЕ/г) в большем, а *Staphylococcus spp. (CNS)* (3,2 КОЕ/г) в меньшем количестве присутствуют при высокодифференцированной по сравнению с умереннодифференцированной аденокарциномой толстой кишки *Lactobacillus spp.* (4,3 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (6,9 КОЕ/г), *Staphylococcus spp. (CNS)* (2,8 КОЕ/г) ($p < 0,05$).

Дополнительно проведена оценка прогностического потенциала кишечной микробиоты в развитии послеоперационных осложнений и прогрессировании заболевания при 3-летнем динамическом наблюдении.

Осложнения в виде несостоятельности анастомоза зафиксированы у 11 (15,5 %) больных. Следует отметить, что у больных с послеоперационными осложнениями выявлено изменение количества *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli* (менее 3,0 КОЕ/г).

Расчет 3-летней выживаемости проведен у 57 (76 %) больных РТК (рис. 1, 2), при этом 14 (18,7 %) пациентов из анализа были исключены, так как 4 (5,3 %) умерли в раннем послеоперационном периоде и 4 (5,3 %) – от неонкологических заболеваний (COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания и травмы), 6 (8 %) больных выбыло из-под наблюдения. По данным отдаленного мониторинга, из 57 больных РТК более 3 лет прожили 48 (84,2 %) пациентов. За анализируемый период рецидивы за-

болевания возникли у 20 (35,1 %) больных, из них местные – в 6 (10,5 %), гематогенные метастазы – в 14 (24,6 %) наблюдениях, от прогрессирования РТК умерло 9 (15,8 %) пациентов, включенных в исследование.

При прогрессировании заболевания количественный состав *Bifidobacterium spp.* (8,0 КОЕ/г), *Lactobacillus spp.* (7,9 КОЕ/г) в неизменной слизистой оболочке толстой кишки, а *E. coli* (6,0 КОЕ/г) в опухолевой ткани был больше, чем у больных без местных рецидивов и отдаленных метастазов, – *Bifidobacterium spp.* (7,0 КОЕ/г), *Lactobacillus spp.* (6,8 КОЕ/г), *E. coli* (5,2 КОЕ/г).

Адьювантная химиотерапия проведена у 44 (77,2 %) больных РТК, которые в зависимости от продолжительности жизни были разделены на 2 подгруппы: прожившие более 3 лет – 26 (45,6 %) и менее 3 лет – 18 (31,6 %) пациентов. Установлено, что у больных, переживших 3 года после лечения без признаков рецидива заболевания, количество *Lactobacillus spp.* (7,9 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (8,0 КОЕ/г), *Bacteroides* (6,2 КОЕ/г) и *E. coli*

(3,2 КОЕ/г) было значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с прогрессированием, – *Lactobacillus spp.* (7,1 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (7,2 КОЕ/г), *Bacteroides* (5,0 КОЕ/г) и *E. coli* (2,9 КОЕ/г).

Заключение

При сравнении толстокишечной микробиоты у больных раком толстой кишки и здоровых лиц установлена закономерность синхронного изменения ее количественного состава (*Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные), *Clostridium spp.*). На основании бактериологического исследования получены новые данные о составе кишечной микробиоты при раке толстой кишки в зависимости от пола больного, степени дифференцировки и макроскопической формы роста опухоли. Количество *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. coli* в толстой кишке является прогностическим фактором риска несостоятельности межтолстокишечного анастомоза. Кроме того, комбинация *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides* и *E. coli* ассоциирована с лучшей 3-летней выживаемостью больных РТК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Майстренко Н.А., Хватов А.А., Сазонов А.А. Хирургическое лечение больных пожилого и старческого возраста с местнораспространенным раком толстой кишки. Вестник хирургии. 2016; 175(4): 24–31. [*Maistrenko N.A., Khvatov A.A., Sazonov A.A. Surgical treatment for patients of elderly and senile age with locally advanced colon cancer*. Bulletin of Surgery. 2016; 175(4): 24–31. (in Russian)].
3. Костромичский Д.Н., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печени. Анналы хирургической гепатологии. 2021; 26(2): 120–8. [*Kostromitsky D.N., Dobrodeev A.Y., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Combined treatment of patients with liver colorectal cancer metastases*. Annals of HPB Surgery. 2021; 26(2): 120–8. (in Russian)]. doi: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128.

4. Sofi F., Dinu M., Pagliai G., Pierre F., Gueraud F., Bowman J., Gerard P., Longo V., Giovannelli L., Caderni G., de Filippo C. Fecal microbiome as determinant of the effect of diet on colorectal cancer risk: comparison of meat-based versus pesco-vegetarian diets (the MeaTc study). Trials. 2019; 20(1): 688. doi: 10.1186/s13063-019-3801-x.

5. Sheng Q.S., He K.X., Li J.J., Zhong Z.F., Wang F.X., Pan L.L., Lin J.J. Comparison of Gut Microbiome in Human Colorectal Cancer in Paired Tumor and Adjacent Normal Tissues. Onco Targets Ther. 2020; 13: 635–46. doi: 10.2147/OTT.S218004.

6. O'Keefe S.J. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13(12): 691–706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165.

7. Zorron Cheng Tao Pu L., Yamamoto K., Honda T., Nakamura M., Yamamura T., Hattori S., Burt A.D., Singh R., Hirooka Y., Fujishiro M. Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer and is consistent throughout the colon. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35(3): 433–7. doi: 10.1111/jgh.14868.

Поступила/Received 11.10.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 17.10.2022

Принята к публикации/Accepted 24.10.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Степан Владимирович, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). E-mail: vsv_19@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8696-9562.

Лобанов Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). ORCID: 0000-0003-1665-3754.

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). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

ВКЛАД АВТОРОВ

Волков Степан Владимирович: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование.

Лобанов Сергей Леонидович: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Добродеев Алексей Юрьевич: написание текста, редактирование.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Stepan V. Volkov, MD, Assistant of the Department of Oncology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). ORCID: 0000-0002-8696-9562. E-mail: vsv_19@mail.ru.

Sergey L. Lobanov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with a Course in Urology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). ORCID: 0000-0003-1665-3754.

Aleksey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

AUTHOR CONTRIBUTION

Stepan V. Volkov: concept and design of the study, data collection and processing, statistical processing, text writing, editing.

Sergey L. Lobanov: research concept and design, editing.

Aleksey Yu. Dobrodeev: writing the text, editing.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122
УДК: 618.19-006.6-08:615.28

Для цитирования: Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Христин А.А., Сидоров С.В., Сенников С.В. Современная терапия рака молочной железы: от тамоксифена до Т-клеточной инженерии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 109–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122

For citation: Shevchenko Ju.A., Kuznetsova M.S., Khristin A.A., Sidorov S.V., Sennikov S.V. Modern breast cancer therapy: from tamoxifen to T-cell engineering. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 109–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ТАМОКСИФЕНА ДО Т-КЛЕТОЧНОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Ю.А. Шевченко¹, М.С. Кузнецова¹, А.А. Христин², С.В. Сидоров^{2,3},
С.В. Сенников¹

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия¹
Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14. E-mail: sennikovsv@gmail.com¹
ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Россия²
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6²
ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия³
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2³

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ имеющихся в литературе новейших данных о современных, в том числе высокотехнологичных, препаратах и технологиях для эффективной терапии рака молочной железы. **Материал и методы.** Для выбора информационных источников был проведен глобальный поиск с использованием баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, РИНЦ. Первый этап поиска включал анализ метаданных источников по ключевым словам, релевантные источники были использованы для полнотекстового поиска. В обзоре использовано 55 источников (2001–2021), большинство из которых по теме обзора представлены статьями, опубликованными в течение последних 7 лет, более ранние источники относятся именно к начальным этапам применения методов или препаратов. **Результаты.** Литературные данные, представленные в обзоре, показывают, что многолетние исследования, основанные на патогенетических, гистологических и иммунологических особенностях развития опухоли, очень важны для улучшения показателей выживаемости при раке молочной железы. Клинические протоколы лечения, которые были основаны преимущественно на анатомических характеристиках заболевания, теперь переключаются на биологические механизмы, лежащие в основе онкогенеза. Препараты, направленные на рецепторы эстрогенов, играют важную роль в системной терапии и дают возможность коррекции механизмов, ответственных за эндокринную резистентность. Таргетная терапия, нацеленная на рецептор HER2, особенно в комбинации конъюгат антитело-лекарство, связала цитотоксическую терапию с антителами к HER2. Современные методы биологической терапии и клеточной инженерии позволяют разработать методы лечения тройного негативного рака молочной железы, основанные на регуляции микроокружения, механизмов репарации, иммуносупрессии, создания мишени из большего репертуара как поверхностных, так и внутриклеточных антигенов. **Заключение.** Перспективные стратегии, основанные на использовании сигнальных, метаболических путей, молекул клеточной поверхности, методов клеточной инженерии, приводят к повышению эффективности комплексного лечения, увеличению длительности безрецидивного периода и улучшению общей выживаемости при раке молочной железы.

Ключевые слова: опухоль, рецепторы, гормонотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, клеточная терапия, химерные антигенные рецепторы.

MODERN BREAST CANCER THERAPY: FROM TAMOXIFEN TO T-CELL ENGINEERING

Ju.A. Shevchenko¹, M.S. Kuznetsova¹, A.A. Khristin^{2,3}, S.V. Sidorov^{2,3},
S.V. Sennikov¹

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia¹
14, Yadrintsevskaya St., 630099, Novosibirsk, Russia. E-mail: sennikovsv@gmail.com¹
Municipal Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia²
6, Zalesky St., 630047, Novosibirsk, Russia²
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia³
1, Pirogova St., 630090, Novosibirsk, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to conduct a systematic literature review of high-technology methods in breast cancer treatment. **Material and Methods.** To select information sources, a global search was used using the Web of Science, Scopus, PubMed, and RSCI databases. The search included the analysis of metadata by keywords, and relevant publications were used for full-text search. The review used 55 publications from 2001 to 2021. Most of the articles were published over the past 7 years. **Results.** Modern literature data presented in this review prove that long-term studies based on histological and immunological features of tumor development are very important for improving survival in breast cancer. Clinical treatment protocols that were based primarily on the anatomical characteristics of the disease are now switching to the biological mechanisms underlying carcinogenesis. Drugs targeting estrogen receptors play an important role in systemic therapy and make it possible to correct the mechanisms responsible for endocrine resistance. Targeted therapy targeting the HER2 receptor, especially in an antibody-drug conjugate combination, has associated cytotoxic therapy with anti-HER2 antibodies. Modern methods of biological therapy and cell engineering make it possible to develop methods for treating triple-negative breast cancer based on the regulation of the microenvironment, mechanisms of repair, immunosuppression, and the creation of a target from a larger repertoire of both surface and intracellular antigens. **Conclusion.** Promising strategies based on the use of signaling and metabolic pathways, cell surface molecules, and cell engineering increase the effectiveness of treatment and improve the progression-free and overall survival in breast cancer patients.

Key words: tumor, receptors, hormone therapy, targeted therapy, immunotherapy, cell therapy, chimeric antigen receptors.

Иммунологические и клинические особенности рака молочной железы

Иммунная система играет важную роль в контроле, развитии и прогрессировании рака молочной железы (РМЖ). На ранних этапах онкогенеза острое воспаление активирует врожденный иммунитет, что приводит к гибели опухолевых клеток и созреванию дендритных клеток, которые запускают опухолеспецифический Т-клеточный ответ. В этот момент происходит либо иммуноопосредованное отторжение зарождающейся опухоли, либо отбор тех вариантов опухолевых клеток, которые смогут избежать иммунного ответа. В конечном итоге происходит переход от острого к хроническому воспалению, создается сложное микроокружение опухоли, состоящее из супрессивных иммунных клеток (Т-регуляторных клеток, миелоидных супрессорных клеток и В-клеток), стромальных клеток (фибробластов) и эндотелиальных клеток, которые способствуют явному ускользанию от иммунного надзора и прогрессированию опухоли. Во время этого сдвига ответ CD4 Т-лимфоцитов смещен с Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, молекулы иммунных контрольных точек

активируются на опухолевых и иммунных клетках в ответ на раннюю иммунную активацию, а иммуносупрессивные метаболические процессы усиливаются [1, 2].

Инвазивный РМЖ условно подразделяется на три терапевтических клинических подтипа: HR-положительный (наличие рецепторов к эстрогену и/или прогестерону), HER2-положительный и тройной негативный (с отсутствием рецепторов эстрогена, прогестерона и экспрессии HER2). Ни один из этих подтипов не является отдельным заболеванием, но каждый из них неоднороден. Такое разделение имеет значение из-за существенных различий с точки зрения прогноза и применяемых терапевтических методов [3]. Основная задача терапии состоит в возможности успешно воздействовать на раковые клетки, используя свойства, приобретаемые ими в результате неконтролируемого роста и пролиферации.

Эндокринная терапия гормон-зависимых опухолей РМЖ

У женщин в пременопаузе свыше 60 % случаев РМЖ представлено гормон-позитивными форма-

ми. За последние десятилетия прогресс, достигнутый в эндокринной терапии, кардинально улучшил исход таких опухолей. У женщин в менопаузе основной источник циркулирующих эстрогенов – это ароматизация экзогенных и эндогенных андрогенов в яичниках, тогда как в постменопаузе – периферическое производство эстрогенов. Ориентация на эстрогеновый путь позволила разработать нескольких успешных вариантов лечения [4]. Эстроген-положительные опухоли обычно считаются менее чувствительными к химиотерапии по сравнению с другими подтипами РМЖ. Используют три основных класса препаратов: селективные модуляторы рецепторов эстрогена, ингибиторы ароматазы и селективные деструкторы рецепторов эстрогена [5] (рис. 1).

Тамоксифен является селективным модулятором рецепторов эстрогена, который конкурентно ингибирует связывание эстрогена с рецептором и является эффективным в пре- и постменопаузе. Препарат оказывает антиэстрогенное действие на слизистую молочной железы и влагалища за счет частичного ингибирования димеризации эстрогеновых рецепторов. Однако тамоксифен также оказывает и эстрогенное действие на эндометрий (способствуя гиперплазии), систему свертывания (способствуя тромбозам), костную ткань (предотвращая остеопороз), липидный обмен (предотвращая гиперлипидемию) и печень (способствуя гепатотоксичности) [6].

Ингибиторы ароматазы (анастрозол, экземестан и летрозол) снижают циркулирующий уровень эстрогена за счет ингибирования превращения андрогенов в эстроген и эффективны только у женщин в постменопаузе (в т.ч. из-за медикаментозного подавления функции яичников или овариэктомии). Анастрозол и летрозол имеют нестероидную природу с обратимым ингибированием ароматазы, тогда как экземестан является стероидом с необратимым ингибированием фермента, требующим выработки новой ароматазы для преодоления ингибирования [6].

Деструкторы эстрогеновых рецепторов – фулвестрант и аналоги. Фулвестрант – высокоспецифический агент, необратимо подавляющий эстрогеновые рецепторы в молочной железе посредством ингибирования и деградации. Он не оказывает систематического агонистического действия на эстроген, поэтому его профиль побочных эффектов кажется более благоприятным по сравнению с ингибиторами ароматазы и тамоксифеном [5]. При связывании с цитоплазматическим рецептором фулвестрант ингибирует транслокацию эстрогенового рецептора в ядро. В ядре фулвестрант блокирует конформационные изменения, необходимые для связывания рецептора эстрогена с коактиваторами, такими как AF1 и AF2, и связывания ДНК. Этот механизм отличается от тамоксифена, где гомодимер рецептор-тамоксифен постоянно связан с AF1B что и объясняет частичную агонистическую активность

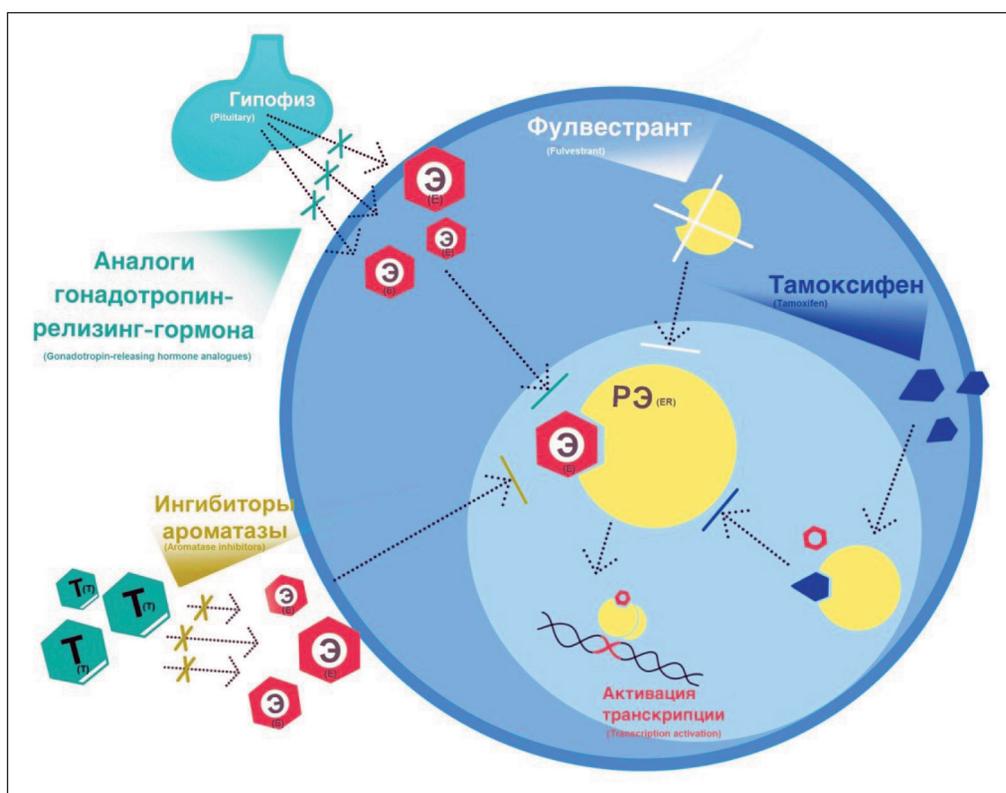


Рис. 1. Механизмы действия антиэстрогеновых препаратов
Fig. 1. Mechanisms of action of antiestrogen drugs

тамоксифена. Комплекс же фулвестрант-рецептор нестабилен, что приводит к ускоренной деградации эстрогенового рецептора [7].

Медикаментозная, лучевая или оперативная кастрация все еще сохраняет свою актуальность в клинической практике. Двусторонняя овариэктомия всегда обеспечивает окончательное снижение выработки эстрогена. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона – гозерелин, трипторелин, лейпрорелин, бусерелин – блокируют секрецию гонадотропинов: фолликулостимулирующего гормона [ФСГ] и лютеинизирующего гормона [ЛГ] и половых стероидов за счет подавления рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона и разъединения механизма передачи сигнала [4]. Постоянное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона сначала стимулирует повышение уровня ФСГ и ЛГ («обострение»), а затем вызывает последовательное падение гонадотропинов и половых стероидов до значений, примерно соответствующих уровню хирургической кастрации. В отличие от агонистов, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (цетрореликс, ганиреликс, абареликс, дегареликс) не вызывают «обострения». Агонисты и антагонисты оказывают обратимое подавление гипофизарно-гонадной стимуляции, но не влияют на уровень андростендиона, кортизола и пролактина в плазме крови, часто позволяет избежать или снизить физическое и психологическое воздействие хирургической кастрации [4].

За последние 5 лет в терапии прогрессирования эстроген-положительного, HER2-отрицательного рака молочной железы появились и активно используются два новых препарата гормонотаргетной терапии: ингибитор mTOR – эверолимус и ингибитор CDK4/6 – палбоциклиб [8]. Эверолимус был одобрен на основе исследования фазы III BOLERO-2, в котором использовали комбинацию эверолимуса и экземестана у пациенток с прогрессированием на нестероидных ингибиторах ароматазы [9].

Основным механизмом резистентности к эндокринной терапии при гормон-положительном раке молочной железы является aberrантная передача сигналов через фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) – Akt – мишень у млекопитающих для сигнального пути рапамицина (mTOR) [10, 11]. Путь PI3K/AKT/mTORC1 аномально активирован примерно в 70 % случаев РМЖ в результате повышенной внеклеточной концентрации факторов роста, активации мутации генов, кодирующих рецепторные тирозинкиназы, онкогены, потери функции или снижения уровней белков-супрессоров опухолей [12]. mTOR является нижестоящим эффектором пути PI3K/AKT и состоит из двух отдельных мультибелковых комплексов: комплекса mTOR 1 и комплекса mTOR 2. Эверолимус, аналог рапамицина, связывает внутриклеточный FK506-

связывающий белок 12 кДа (FKBP-12). Комплекс эверолимус–FKBP-12 связывается с комплексом 1 mTOR и ингибирует активность протеинкиназы mTOR. Поскольку путь PI3K/mTOR является необходимым для роста и выживания клеток, ингибирование комплекса mTOR1 с эверолимусом ограничивает рост клеток [13]. В моделях гормон-положительного рака *in vitro* ингибиторы PI3K и mTORC1 проявляют синергетическую противоопухольную активность в комбинации с антиэстрогенами – опухолевые клетки накапливаются в G1 фазе клеточного цикла, где подвергаются ингибированию пролиферации и апоптозу [12].

Палбоциклиб (ингибитор CDK4/6) получил одобрение в качестве препарата первой линии для лечения женщин в постменопаузе с эстроген-положительным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ, на основании результатов исследования фазы II PALOMA-1 [14]. Циклинзависимые киназы-4 и 6 (CDK4/6) играют ключевую роль в пролиферации клеток. Циклины класса D (D1, D2 и D3) являются регуляторами киназ CDK4 и CDK6 и вместе образуют активные комплексы. Сверхэкспрессия циклина D1 (CCND1), который представляет собой транскрипционную мишень рецептора эстрогена, присутствует примерно в половине случаев РМЖ. Он активирует прогрессирование клеточного цикла через переход G1/S путем инактивации белка-супрессора опухоли ретинобластомы (Rb). Эндокринная терапия подавляет активацию этого пути, в то время как селективные ингибиторы CDK4/6 запускают арест клеточного цикла в Rb-(белок ретинобластомы)-компетентных клетках [15].

Таргетная терапия рака молочной железы

Таргетная терапия РМЖ нацелена на блокирование функции конкретных молекул-мишеней, ответственных за пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток. В качестве агентов часто используются гуманизированные антитела, которые естественным образом связываются с мишенью [16]. Сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста-2 (белок HER-2, кодируемый геном ErbB-2) наблюдается в 10–12 % случаев и связана с худшей общей выживаемостью, особенно при регионарном метастазировании. На данный момент одобрено 4 препарата для лечения HER2-положительного рака молочной железы: трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, TDM1 (рис. 2).

Рекомбинантное антитело трастузумаб (Герцептин), нацеленное на HER2, является первым, одобренным еще в 1998 г., препаратом для лечения HER2-положительного РМЖ [17]. Трастузумаб с высоким сродством связывается с внеклеточным доменом HER2. Предполагается, что существует 3 основных механизма действия трастузумаба: ингибирование лиганд-независимой HER2–HER3 гетеродимеризации, происходящей в условиях

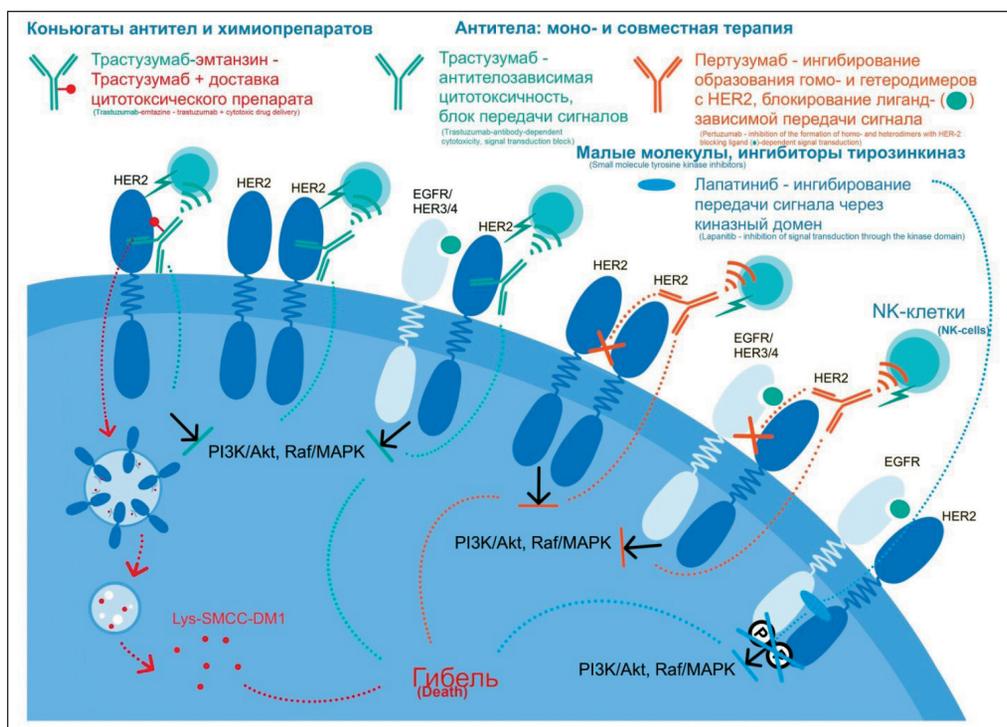


Рис. 2. Механизмы действия анти-HER-2 таргетных препаратов
 Fig. 2. Mechanisms of action of anti-HER-2 targeted drugs

сверхэкспрессии HER-2; предотвращение протеолитического расщепления внеклеточного домена HER2 и формирования активного фрагмента p95HER2; стимуляция антителозависимой клеточной цитотоксичности по отношению к HER-2-положительным опухолям посредством взаимодействия с Fc-рецепторами на эффекторных иммунных клетках. В результате этих действий происходит подавление сигнальных путей, в которых участвуют фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K)/протеинкиназа B (Akt) и митоген-активированная протеинкиназа (MAPK), что приводит к увеличению ядерного импорта, стабилизации ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) p27, снижению секреции ангиогенных факторов и нарушению реакции на повреждение ДНК [18]. Иммунологический механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности считается ключевым фактором эффективности терапии на основе трастузумаба.

При добавлении к стандартной химиотерапии трастузумаб значительно увеличивает выживаемость при метастатическом раке и достоверно снижает риск рецидива. Анти-HER2 терапию в среднем продолжают от полугода до года в адьювантном режиме, а при прогрессировании часто комбинируют с цитостатическими агентами. Непрерывная блокада передачи сигналов HER2 является одним из ключевых элементов улучшения результатов выживаемости при метастатическом HER-позитивном РМЖ [1].

Пертузумаб (Перьета) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое имеет механизмы действия, комплементарные

механизмам действия трастузумаба, связываясь с другими доменами HER-2. Трастузумаб связывается близко к трансмембранному домену, ингибируя димеризацию HER-2, тогда как пертузумаб связывает димеризующий домен, ингибируя гетеродимеризацию HER-2 с другими рецепторами семейства HER. Оба антитела вызывают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. У пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ пертузумаб при добавлении к трастузумабу и доцетакселу значительно продлевает как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость. Двойная блокада HER2 пертузумабом и трастузумабом уже является стандартным подходом в качестве терапии первой линии для пациенток с запущенной HER2-позитивной формой РМЖ [19].

Конъюгаты антитело-лекарственный препарат являются способом доставки цитотоксических препаратов специально для опухолевых клеток. Доставка с последующей интернализацией комплекса приводит к внутриклеточному высвобождению свободных высокоактивных цитотоксических агентов, способствующих в конечном итоге гибели клеток. Компоненты эффективного комплекса антитело-лекарственное средство обычно состоят из гуманизированного или человеческого моноклонального антитела, которое избирательно и специфично доставляет цитотоксический агент к опухолевым клеткам, вызывая рецептор-опосредованный эндоцитоз цитотоксического агента, который убивает клетку; и линкера, связывающего цитотоксический агент с антителом

[20]. Трастузумаб-эмтанзин (Т-DM1, торговое наименование Кадсила) представляет собой конъюгат, включающий HER2-таргетные противоопухолевые свойства трастузумаба с цитотоксической активностью ингибитора микротрубочек DM1 (производное майтанзина). Т-DM1 несет в среднем 3,5 молекулы DM1 на одну молекулу трастузумаба. Каждая молекула DM1 конъюгирована с трастузумабом через невосстанавливаемый тиоэфирный линкер (N-сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат). После связывания с HER2 комплекс Т-DM1 проникает в клетку с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. Поскольку линкер стабилен в кровообращении и в опухолевом микроокружении, то активное высвобождение DM1 происходит только в результате протеолитической деградации в лизосоме. После высвобождения из лизосомы DM1-содержащие метаболиты ингибируют сборку микротрубочек, остановку в фазе G2-M и апоптотическую гибель клеток [20].

Другой группой соединений против HER-2 являются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы. В отличие от трастузумаба и пертузумаба, которые связываются с внеклеточными доменами HER-2, ингибиторы тирозинкиназы конкурируют с АТФ в цитоплазматическом каталитическом киназном домене, тем самым блокируя фосфорилирование тирозина и передачу сигналов ниже связывания лиганда. Кроме того, в отличие от моноклональных антител, ингибиторы тирозинкиназы подавляют как конститутивную, так и индуцированную лигандами передачу сигналов ErbB. За последнее десятилетие HER-2 ингибиторы тирозинкиназы продемонстрировали клиническую активность при HER2-положительном раке молочной железы как при запущенном заболевании, так и в условиях неoadъювантной терапии. По сравнению с моноклональными антителами ингибиторы тирозинкиназы HER-2 характеризуются значительно более низкой молекулярной массой, что позволяет им более эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер и применять их для лечения метастазов в мозг [21]. Моногидрат дитозилата лапатиниба (Тайверб, Тайкерб) представляет собой производное 4-анилинохинолина для перорального приема, которое обратимо ингибирует тирозинкиназу HER1, HER2/ErbB2 и EGFR (двойной ингибитор тирозинкиназы). Лапатиниб конкурирует с аденозинтрифосфатом за сайт связывания в тирозинкиназном домене и связывает неактивную форму EGFR, что приводит к низкой скорости диссоциации и к большей продолжительности действия на целевой сайт. Одновременное ингибирование EGFR и HER2 может преодолеть избыточность клеточных сигнальных путей, приводящих к устойчивости, наблюдаемую при ингибировании одиночной тирозинкиназы, при которой происходит усиление регуляции других членов

подсемейства HER. Синергическое ингибирование роста раковых клеток с одновременным нацеливанием на EGFR и HER2 приводит к более сильному ингибированию роста клеток по сравнению с нацеливанием только на EGFR или HER2 [22].

Кровеносные сосуды имеют важное значение для поддержки роста опухоли сверх размера, допускаемого только диффузией кислорода для обеспечения питательными веществами, кислородом и удаления продуктов метаболизма. Васкуляризации способствует ангиогенез, то есть образование новых кровеносных сосудов за счет прорастания существующих. Среди секретируемых опухолью проангиогенных факторов сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGF), в частности VEGF-A, идентифицированы как ключевые факторы, вызывающие ангиогенез опухоли. VEGF активируют передачу сигналов VEGF в эндотелиальных клетках путем связывания с рецепторными тирозинкиназами VEGF (VEGFR1-3) [23]. Принимая во внимание его роль в обеспечении иммунной толерантности к раку, нацеливание на VEGF/VEGFR было признано подходом к усилению противоопухолевого иммунитета у больных раком, особенно в комбинации с иммунотерапией рака, в результате чего был представлен препарат бевацизумаб (Hoffmann La-Roche AG, Швейцария) в виде гуманизированного моноклонального антитела, которое связывается со всеми циркулирующими растворимыми изоформами VEGF-A и предотвращает взаимодействие VEGF-A с VEGFR и, таким образом, ингибирует активацию сигнальных путей VEGF, которые способствуют неоваскуляризации. Повышая общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования для пациентов, у которых не было других вариантов лечения помимо химиотерапии, бевацизумаб дополнил комбинации схем лечения и стал одной из стандартных опций лечения запущенных форм рака. Вместо прямого воздействия на раковые клетки бевацизумаб нацелен на опухолевое микроокружение, характеризующееся сложными взаимодействиями между опухолевыми клетками, нормальными клетками и внеклеточным матриксом [24].

Другой эффективный подход к таргетной терапии основан на концепции синтетического летального исхода между несколькими генами, потеря одного из которых по отдельности не влияет на жизнеспособность клеток, в то время как их совокупная потеря индуцирует летальный фенотип. Сила синтетической летальности в терапии рака отражается в чувствительности BRCA1/2-положительных мутантных опухолей к ингибиторам PARP (поли (АДФ-рибоза) полимеразы). Поскольку BRCA1/2 участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК гомологичными рекомбинациями, то их инактивация приводит к нарушению гомологичной рекомбинации и увеличивает потребность в альтернативных механизмах

репарации повреждений ДНК, таких как негомологичное соединение концов и базовая эксцизионная репарация (BER), для которых требуется PARP1, следовательно, ингибирование PARP1 в этих клетках вызывает гибель. Повышенная активность PARP также является одним из механизмов, с помощью которого опухолевые клетки избегают апоптоза, вызванного химиотерапевтическими агентами, повреждающими ДНК [25]. Предполагается, что 15 % пациенток с тройным негативным РМЖ имеют значимую, гетерозиготную BRCA1-мутацию. В настоящее время ингибиторы PARP одобрены для лечения рака яичников и рака молочной железы с мутациями в системе гена BRCA. Олапариб применяется в терапии тройных негативных, платиночувствительных форм РМЖ с мутациями BRCA [26, 27].

Залогом успешной терапии РМЖ является ранняя и полная диагностика. Основное препятствие оказывает стоимость новых методов исследований, но не менее значимы чувствительность и адекватная интерпретация полученных результатов. Большой потенциал молекулярных инструментов для улучшения исходов РМЖ на основе ранней диагностики стимулировал поиск диагностических биомаркеров, таких как различные белки, ауоантитела к опухоль-ассоциированным антигенам, циркулирующие опухолевые клетки, микроРНК, циркулирующая опухолевая ДНК и экзосомы. Идентификация и техническая возможность использования в клинике новых опухолевых маркеров, способных вызывать иммунный ответ на ранних стадиях развития опухоли, обеспечивают эффективный подход не только к ранней диагностике РМЖ, но и к развитию иммунотерапевтических методов.

Иммунотерапевтические подходы в лечении рака молочной железы

По сравнению с меланомой РМЖ не считается высокоиммуногенной опухолью, но использование иммунных механизмов успешно тестируется в клинических исследованиях. Иммуноterapia рака подразделяется на три основных формы: модуляция иммунных контрольных точек, адаптивный перенос иммунных клеток для уничтожения опухолевых клеток активными иммунными клетками и использование терапевтических вакцин для иммунного ответа против опухоль-ассоциированных или опухолеспецифических антигенов [28].

Применение ингибиторов контрольных точек

В нормальных физиологических условиях в иммунной системе существуют подавляющие специфический ответ пути, способствующие защите нормальных клеток. Опухолевые клоны используют эти же пути для ухода от иммунного надзора [29]. В контексте клинической имму-

нотерапии рака наиболее изучены 2 рецептора иммунных контрольных точек – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1). Данные препараты также способствуют подавлению иммуносупрессии, что позволяет иммунной системе эффективно бороться с опухолевым процессом.

CTLA-4 экспрессируется на Т-клетках, где он регулирует амплитуду ранних стадий активации Т-клеток путем подавления активности эффекторных Т-клеток и усиления иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток. PD-1 также экспрессируется на Т-клетках, и сигналы через путь PD-1 ограничивают активацию Т-клеток и ответы эффекторных Т-клеток и иммунные ответы в микроокружении опухоли. PD-L1 является наиболее охарактеризованным из двух известных лигандов PD-1, который экспрессируется опухолевыми клетками, Т- и В-клетками, макрофагами и дендритными клетками.

Ингибиторы модулируют взаимодействие между опухолевыми клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами, функции которых истощены. Нацеливание на CTLA-4 или PD-1/PD-L1 обращает вспять истощение цитотоксических Т-лимфоцитов, приводящее к элиминации опухолевых клеток за счет повторной индукции «естественной» функции популяции Т-клеток. Нацеливание на PD-L1 может приводить к иным биологическим эффектам, чем на PD-1. Помимо связывания PD-1, PD-L1 передает отрицательные сигналы на Т-клетки посредством взаимодействия с молекулами семейства B7. Антитела к PD-L1 предотвращают это взаимодействие. Кроме того, антитела к PD-L1 не препятствуют взаимодействию PD-1 с PD-L2 [30].

Ингибирование иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1/PD-L1 дополнили схемы лечения многих видов рака [31]. Клиническое одобрение получили 6 ингибиторов контрольных точек: Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab для блокады PD-1/PD-L1 и Ipilimumab для блокады CTLA-4 [31]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI) рассматриваются как перспективные препараты для лечения тройного негативного РМЖ как опухоли с высокой мутационной нагрузкой [32].

Адоптивная клеточная терапия

Адоптивная клеточная терапия направлена на введение аутологичных или даже аллогенных иммунных эффекторов (в основном Т-лимфоцитов) с активированной естественной или искусственно созданной противоопухолевой активностью с целью подавления роста опухоли за счет антиген-специфических иммунных клеток. Основными направлениями для адоптивного переноса клеток являются использование опухолеинфильтрирующих лимфоцитов, генетически мо-

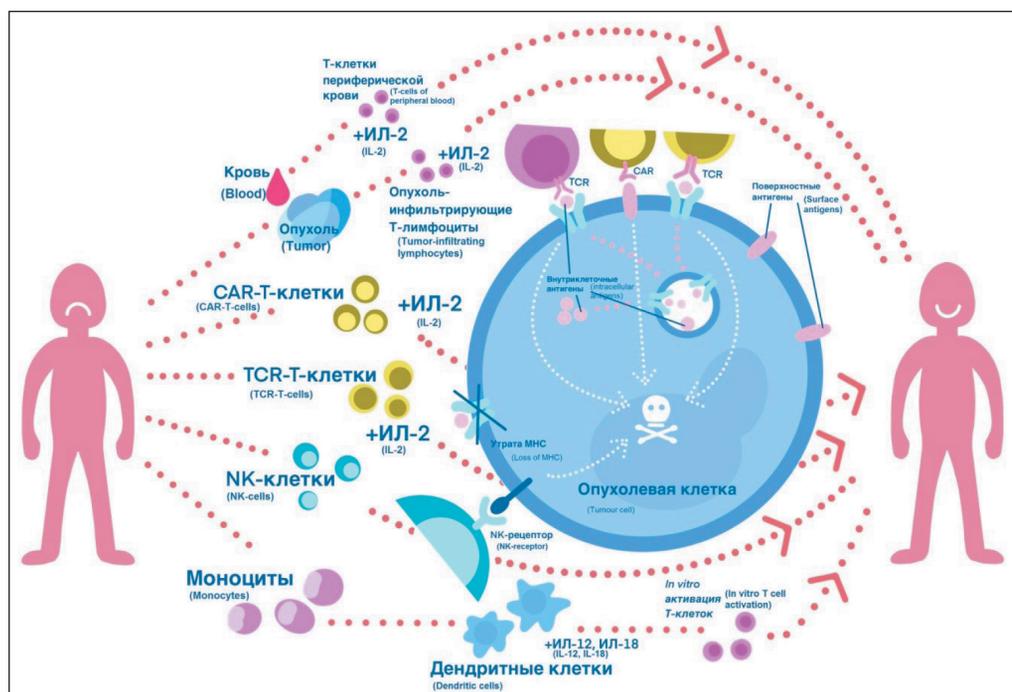


Рис. 3. Основные направления адоптивной клеточной терапии
 Fig. 3. The main directions of adoptive cell therapy

дифицированных Т-клеток (TCR и CAR Т-клетки), а также терапия с использованием дендритных клеток и натуральных киллеров [33] (рис. 3).

Адоптивный перенос лимфоцитов для лечения РМЖ предпринимался неоднократно. Такая терапия требует выделения Т-клеток из свежих биоптатов пациентов и постепенного отбора опухолеспецифических Т-клеток *ex vivo* с использованием высоких уровней ИЛ-2 и различных подходов к культивированию клеток [34]. Трансплантация аллогенных стволовых клеток в дополнение к высокодозной химиотерапии приводила к успешным долгосрочным результатам, но вызывала серьезные опасения по поводу безопасности, тогда как терапия аутологичными циркулирующими лимфоцитами, кондиционированными *in vitro*, показала меньшую эффективность, но и не вызывала столько опасений [35, 36].

Адоптивный перенос аутологичных опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов был впервые описан как метод лечения, разработанный Розенбергом и соавт. еще в 1987 г., но существенные объективные отклики наблюдались лишь у пациентов с опухолями с высокой частотой мутаций, такими как меланома, рак легких или мочевого пузыря. Однако, за некоторыми исключениями, инфузия невыделенных гетерогенных опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов оказывается менее эффективной при эпителиальных опухолях. Для увеличения эффективности распознавания и уничтожения опухоли такая терапия требует идентификации клеток путем секвенирования всего экзома и секвенирования РНК для выделе-

ния несинонимичных соматических мутаций. На ClinicalTrials.gov зарегистрировано четыре клинических исследования, и только два из них включают предварительное кондиционирование с режимами немиелоаблативной химиотерапии [33].

Стратегии на основе переноса генов были разработаны для преодоления основных проблем терапии опухолевых инфильтрирующими лимфоцитами, включая низкий выход экспансии лимфоцитов, низкое сродство человеческих TCR к опухолеассоциированным антигенам и иммунную толерантность, вызванную подавлением МНС молекул. Перенос как TCR, так и химерного антигена (CAR) наделяет поликлональные Т-клетки реактивностью, которая не присутствует в природе против выбранных ОАА и таким образом предоставляет очень тонкий инструмент для персонализированной терапии [33].

Первым шагом к разработке эффективных CAR-терапевтических средств является выбор подходящих антигенов клеточной поверхности. Идеальными мишенями для создания CAR-терапии являются опухолеспецифические антигены, характеризующиеся стабильной экспрессией, высоким охватом и высокой специфичностью [37]. Однако опухолеспецифические антигены ограничены, а опухолевые ассоциированные антигены, которые представляют собой цели для химерного рецептора, также экспрессируются и в здоровых тканях. Т-клетки, нацеленные на эти химерные антигены, могут вызывать и распознавание «вне опухоли», называемое токсичностью «на мишени, вне опухоли», и вызывать тяжелое повреждение органа. Другой тип мишеней

представлен антигенами, высоко экспрессируемыми в сосудистой сети опухоли или связанными с опухолью фибробластами, образующими поддерживающую нишу для опухолевых клеток, но не экспрессируемых на клетках опухоли. Нацеливание на них с помощью CAR T-клеток может нарушить туморогенез путем ингибирования ангиогенеза или образования стромы [38].

CAR T-клетки первого поколения содержат CAR, состоящий из CD3z-цепи T-клеточного рецептора, которая способствует внутриклеточной сигнализации, CAR второго и третьего поколения включают один или два внутриклеточных костимулирующих домена, соответственно, для усиления эффекторной функции T-клеток. Включение костимулирующих доменов CD27, CD28, 4-1BB, OX40 и/или ICOS в конструкции CAR увеличивает экспансию и персистенцию T-клеток. Введение конструкций CAR в аутологичные или аллогенные T-клетки может быть проведено с помощью вирусных векторов (лентивирус, ретровирус, аденовирус), невирусных векторов (синтетическая ДНК, транспозоны мРНК, CRISPR-Cas9) или плазмид. CAR функционируют, перенаправляя T-клетки к специфическим антигенам на поверхности опухолевых клеток и предоставляя критические сигналы для активации T-клеток и цитолитической противоопухолевой активности. Распознавание целевого антигена CAR не зависит от МНС, что особенно выгодно при раке, когда опухолевые клетки часто подавляют экспрессию МНС как механизм устойчивости к иммунотерапии [39].

Количество и качество исследований иммунотерапии тройного негативного РМЖ как одной из агрессивных форм, практически не имеющих возможностей для таргетной терапии в клеточном пространстве CAR-T, экспоненциально увеличилось за последние годы [40]. Хотя многие антигенные мишени для CAR-T-клеток являются белками с высоким уровнем экспрессии на поверхности опухолевых клеток, антигены-мишени для CAR-T клеток также могут включать посттрансляционные модификации, такие как паттерны aberrантного гликозилирования или изменения белков клеточной поверхности [39]. Проводится несколько клинических исследований CAR-T-клеток: ROR1 + CAR-T-клетки (NCT02706392), анти-MUC1 CAR-T-клетки (NCT04020575, NCT02587689) и NKG2D CAR-T клетки (NCT04107142). Более чем 95 % клеток при тройном негативном раке сверхэкспрессируют аномально гликозилированную опухолевую форму MUC1 (tMUC1), которая отсутствует в нормальном эпителии. Действительно, tMUC1-CAR-T-клетки второго поколения недавно продемонстрировали сильную цитолитическую активность против опухоли, продукцию цитокинов Th1 и хемокинов *in vitro*, подавление роста опухолевых клеток на мышинной модели ксенотрансплантата. Другая aberrантная гликоформа

MUC1 (TnMUC1) также обильно экспрессируется при тройном негативном РМЖ. Клинические испытания для оценки CAR-T-клеток, нацеленных на эти гликоформы, продолжаются (NCT04020575 и NCT04025216) [41, 42].

CAR T-клетки, направленные на мезотелин, с нокаутом по PD-1, показали превосходную эффекторную функцию в ортопической модели тройного негативного рака на мышах с ксенотрансплантатом из-за подавления этого ингибирующего рецептора [43]. Эта работа демонстрирует возможность использования блокады иммунных контрольных точек в комбинации с терапией мезотелин-CAR-T-клетками для лечения тройного негативного РМЖ. Клинические испытания мезотелин-CAR-T-клеток продолжаются у пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы, включая тройной негативный рак (NCT02792114, NCT02580747).

Сверхэкспрессия рецепторной тирозинкиназы с-Met встречается более чем у 50 % пациенток с тройным негативным РМЖ и коррелирует с плохим прогнозом. Хотя низкий уровень экспрессии с-Met наблюдается в нормальных эпителиальных тканях, таких как гепатоциты, с-Met считается многообещающей мишенью для терапии CAR-T-клетками. Чтобы избежать потенциальной токсичности «на мишени вне опухоли» из-за экспрессии с-Met на здоровой ткани, использовалась электропорация мРНК для индукции временной экспрессии с-Met-CAR в аутологичных T-клетках. По сравнению со стабильно трансдуцированными CAR-T-клетками терапия CAR-T-клетками на основе мРНК обеспечивает более безопасный подход из-за временной экспрессии и ограниченной персистенции клеток. Показано, что клетки с-Met-CAR-T сохранялись в течение 4 дней, что было достаточно для цитолитической активности против мишени, а затем исчезали к 7-му дню после электропорации мРНК, что и ограничивало токсичность вне мишени. Безопасность внутриопухолевых инъекций мРНК с-Met-CAR-T клеток у пациенток с тройным негативным РМЖ наблюдалась в клинических условиях (NCT01837602) [44].

В то время как CAR нацелены на поверхностные опухолевые антигены с помощью антителоподобного фрагмента, TCR-T-клетки могут распознавать внутриклеточные антигены в контексте МНС, поэтому TCR-T-клеточная терапия имеет более широкий круг целей. Существует два типа антигенов, на которые нацелены TCR-T-клетки: антигены, которые возникают в результате мутаций, которые отличаются от антигенов дикого типа (которые не распознаются иммунной системой через механизмы самотолерантности), известные как неоантигены, и те, что являются результатом сверхэкспрессии или aberrантно экспрессируемые гены, известных как опухоль-ассоциированные антигены (ТАА) [45]. TCR используют гетеродимеры, состоящие из альфа- и бета-пептидных

цепей для распознавания полипептидных фрагментов, представленных молекулами МНС. Основная цель технологии TCR-T-клеток – непосредственно модифицировать связывание TCR с опухолевыми антигенами. Сродство человеческих TCR к этим антигенам относительно низкое, что делает невозможным эффективно распознавать и уничтожать опухоль. Искусственно созданный высокоаффинный TCR кодируется в T-клетках с помощью генно-инженерной технологии, которая улучшает как распознавание специфичности, так и сродство при распознавании опухолевых клеток T-клетками. Большинство мишеней для терапии TCR-T-клетками ограничено классом МНС. Кроме того, существует риск гибридизации между экзогенными и эндогенными цепями, которые могут вызывать опасное распознавание аутоантигенов, приводящее к реакции «трансплантат против хозяина». Повышенное сродство TCR создает риск ложного таргетинга, поэтому терапию TCR-T-клетками следует применять осторожно. В связи с относительной физиологической изолированностью и уникальным иммуносупрессивным микроокружением иммунотерапия менее эффективна для солидных опухолей, чем для гематологических [46]. Накопление клинических данных по нескольким типам опухолей наряду с доклиническими данными по РМЖ подчеркивают обоснованность использования TCR-T-клеток для пациенток с РМЖ. Показано заметное усиление противоопухолевой цитотоксичности CD8+ T-клетками, трансдуцированными комплексом МНС-A2-рестриктированными плацентоспецифическим 1 (PLAC1) и TCR для ксенотрансплантатов как гормонозависимых, так и независимых клеточных линий РМЖ. Однако клинические результаты использования T-клеток, созданных с помощью TCR против опухоль-ассоциированных антигенов, таких как HER2, NYESO-1 и MAGE-A3, еще находятся в процессе тестирования (NCT03159585, NCT02457650, NCT02111850 NCT01967823).

Дендритные клетки (ДК) – профессиональные антиген-представляющие клетки, которые обладают высокой способностью захватывать, презентировать и представлять антигены T-лимфоцитам и играют критическую роль в защитном иммунитете. ДК экспрессируют молекулы HLA класса I и класса II, костимулирующие молекулы, такие как CD80 и CD86, продуцируют цитокины, которые необходимы для активации T-клеток. Стратегия адоптивного переноса на основе ДК включает нагрузку опухолевыми антигенами *ex vivo* с последующим переносом пациенту [47]. Дендритные клетки хорошо подходят для иммунотерапии РМЖ благодаря способности sensibilizировать CD8+ и CD4+ T-клетки, генерировать T-клетки памяти и усиливать противоопухолевую цитотоксичность [48].

Аутологичные ДК могут быть слиты с опухолевыми клетками, нагружены лизатами опухолей или

опухоль-ассоциированными антигенами для активации T-клеток против опухолей, поэтому возможно использовать один конкретный неоантиген или весь репертуар опухолевых антигенов, включая те, которые еще предстоит определить. ДК могут быть получены в больших количествах из предшественников костного мозга или из моноцитов периферической крови. Другие многообещающие подходы заключаются в добавлении цитокиновых адьювантов, таких как IL-2, или цитокин-индуцированных клеток-киллеров [33]. Исследована эффективность терапии, включающей дендритные клетки, нагруженные лизатом опухолевой ткани в качестве антигена, и активированные лимфоциты *in vitro* с повышенной цитотоксической активностью после поляризации Th1 с использованием IL-12 и IL-18 у пациенток с РМЖ IV стадии в рамках адьювантной или неоадьювантной терапии [49]. Было показано, что клеточная иммунотерапия РМЖ безопасна, снижает риск рецидива и метастазирования, а также способствует противоопухолевому иммунитету и снижает количество регуляторных T-клеток. На данный момент зарегистрировано более 20 клинических исследований, направленных на тестирование терапии с использованием ДК у больных РМЖ на всех стадиях патологии с использованием различных опухоль-ассоциированных антигенов. Роль ДК как стимуляторов T-клеточного ответа и долгосрочной иммунологической памяти, а также их безопасность и простота изготовления способствуют развитию метода как для самостоятельного лечения, так и в комбинации с другими видами терапии.

Врожденная способность устранять раковые клетки в МНС-независимой и не ограниченной по опухолевым антигенам манере характерна для NK-клеток. «Утрата своего», опосредованная подавлением молекул МНС, как механизм избегания опухолью иммунного ответа препятствует распознаванию раковых клеток CD8+ T-клетками, но стимулирует активность NK-клеток, которая регулируется взаимодействием активирующих и ингибирующих рецепторов, таких как KIR и группа естественных киллеров 2D (NKG2D) [33]. Активированные NK-клетки могут производиться в больших количествах, например, *ex vivo* из первичных NK-клеток, гемопоэтических стволовых клеток и клеточных линий, одна из которых, NK-92, одобрена FDA США для использования в клинических испытаниях. Адоптивный перенос аутологичных NK-клеток, размноженных *ex vivo* для лечения пациентов с лимфомой, раком толстой кишки, РМЖ и раком легких, был протестирован в ряде клинических испытаний, но наблюдался только очень ограниченный противоопухолевый эффект, связанный с тем, что ингибирующие рецепторы на аутологичных NK-клетках соответствовали собственному классу МНС I, представленных на опухолевых клетках, и это распознавание «своих»

сигналов впоследствии ингибировало активацию NK-клеток. Кроме того, аутологичные NK-клетки, полученные от больных раком, находились в иммуносупрессивном состоянии с нарушением функций, что снижало противоопухолевую активность этих клеток [50]. Описан частичный ответ у пациентки с прогрессирующим метастатическим поражением HER2+ РМЖ, которая прошла лечение NK-клетками, обработанными трастузумабом. Применение аллогенных NK у пациенток с РМЖ опубликовано только в одном исследовании фазы II, где показана стабилизация заболевания через 4–6 нед после инфузии и после предварительного кондиционирования с лимфодеплецией, химиотерапией и облучением всего тела [33].

Генетическая модификация иммунных клеток химерными антигенными рецепторами (CAR) для непосредственного нацеливания на опухолевые клетки возможна и для NK-клеток. По сравнению с CAR-T-клетками, CAR-NK-клетки теоретически менее эффективны из-за отсутствия клональной экспансии, относительно короткой продолжительности жизни и меньшего количества цитотоксических цитокинов, но для них минимизирован риск синдрома цитокинового шторма и синдрома лизиса опухоли, что повышает общую безопасность лечения, а учитывая возможность получения NK-клеток из различных источников, ожидается, что CAR-NK терапия будет намного доступнее [51]. Недавно был описан тканевой фактор (TF) как новая и распространенная, но селективная молекула для тройного негативного рака. Использование TF-CAR NK-клеток привело к увеличению цитотоксичности в отношении клеточных линий тройного негативного рака и было эффективно и безопасно для лечения рака на ортотопической модели мышей [52].

Терапевтические вакцины против опухолевых антигенов

Многообещающие результаты дает развитие технологий получения терапевтических вакцин в терапии РМЖ. Этот иммунотерапевтический подход использует высокую специфичность адаптивного иммунного ответа и иммунологической памяти. Клинический потенциал вакцин против РМЖ заключается в ее способности уничтожить опухолевые клетки с минимальной токсичностью. Противораковые вакцины создавались из различных иммуногенных источников, представленных целыми лизатами опухоли, антигенными пептидами опухоли, ДНК, РНК и вирусами. Они могут сочетаться с иммуноадьювантами, которые способствуют иммунной стимуляции. Обнадуживающие результаты получены при использовании самых доступных вакцин против РМЖ: NeuVax, AVX901 и INO-1400 [53].

NeuVax – наиболее изученная вакцина для лечения HER2-позитивного рака. В ее состав входит

иммуногенный МНС I-рестриктированный эпитоп HER2 E75 (нелипепимут-S) в сочетании с иммуноадьювантным колониестимулирующим фактором гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF). NeuVax стимулирует и активирует CD8+ цитотоксические и CD8+ клетки памяти против E75. В исследовании фазы I для оптимизации дозы и способа введения у пациенток с метастатическим РМЖ и разной степенью экспрессии HER2 было показано, что введение E75 плюс GM-CSF достаточно безопасно и стимулирует эффективное размножение E75-специфических цитотоксических лимфоцитов. NeuVax – единственная вакцина против РМЖ, которая прошла клиническое испытание фазы III (PRESENT, ClinicalTrials.gov: NCT01479244). Помимо PRESENT, биофармацевтическая компания Galena Biopharma провела два других исследования с NeuVax в комбинации с трастузумабом (ClinicalTrials.gov: NCT01570036) и у пациентов высокого риска (ClinicalTrials.gov: NCT02297698) [54].

Исследовательская антиген-специфическая противораковая вакцина против РМЖ AVX901 представлена вирусоподобной частицей реплика-на (VRP) -HER2. Он разработан из ослабленного штамма вируса венесуэльского конского энцефалита и демонстрирует потенциальную антинеопластическую активность. В этой векторной вакцине гены, кодирующие структурные белки вируса, заменены внеклеточным доменом и участками трансмембранного домена гена HER2, создавая дефектную для размножения самореплицирующуюся РНК (репликон), высокоэкспрессирующую HER2. В нескольких доклинических исследованиях оценивалась способность вакцин VRP-HER2 активировать клеточные и гуморальные иммунные ответы против HER-2, что приводило к снижению роста опухоли в ортотопических ксенотрансплантатах на моделях мышей и на человеческих HER2-трансгенных мышцах. После иммунизации AVX901 репликон экспрессирует большое количество белка HER-2, направляя активированные CD8+ цитотоксические и клетки памяти против HER-2-экспрессирующих раковых клеток. Кроме того, AVX901 блокирует передачу сигналов HER-2 дикого типа, тем самым ограничивая поддержание роста опухоли. В клиническом исследовании фазы I (NCT01526473) AVX90 протестирован на 22 пациентках со сверхэкспрессией HER2 при прогрессирующем или метастатическом РМЖ, отдельно или в сочетании с другими таргетными анти-HER2-препаратами. В первых клинических данных не сообщается о дозозависимой токсичности, подтверждая безопасность VRP-HER2, но дальнейшие испытания будут выполняться для контроля скорости ответа опухоли [53].

Фермент теломераза гиперэкспрессируется более чем в 85 % случаев рака у человека, включая РМЖ, и его aberrантное выражение связано с долгосрочной выживаемостью и неограниченным размножением злокачественных клеток. Синтети-

ческая ДНК-вакцина hTERT INO-1400 появилась как новый подход к антиген-специфической иммунотерапии при РМЖ. Он состоит из плазмиды, кодирующей каталитическую субъединицу теломеразы, с двумя иммуногенными мутациями, вызывая широкий цитотоксический ответ против опухолевых клеток. Показан эффективный противоопухолевый иммунитет, вызванный ДНК-вакциной hTERT у мышей и обезьян в доклинической модели. В частности, его введение мышам вызвало сильный клеточный иммунный ответ с увеличенным количеством клеток, продуцирующих CD107a, IFN- γ и TNF- α , а у обезьян значительно замедлился рост опухоли и увеличилась общая выживаемость. В продолжающемся клиническом исследовании фазы I (NCT02960594) INO-1400 вводился подкожно самостоятельно или в сочетании с активатором IL-12 (INO-9012) у больных раком молочной железы, поджелудочной железы или легких с высоким риском рецидива после операции и адьювантной терапии [53]. Вакцина на основе пептида hTERT показала после вакцинации увеличение с 4 до 13 % CD8⁺ цитотоксических опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, специфичных против пептида hTERT, которые отсутствовали до вакцинации. В этом исследовании также показаны повышенная продукция IFN- γ после вакцинации и увеличение средней общей выживаемости [55].

Таким образом, современное развитие медицинских, биологических и фармацевтических наук

позволило выявить большое количество мишеней для гормональной и таргетной терапии, что увеличивает эффективность комплексного лечения, длительность безрецидивного периода и общую выживаемость при РМЖ. Обширные данные последних лет подтверждают важную роль иммунной системы в определении ответа на стандартную терапию и долгосрочную выживаемость больных РМЖ. Клинический успех антагонистов иммунных контрольных точек при множественных солидных опухолях возродил интерес к иммунным стратегиям лечения и профилактики РМЖ. Современные методы получения и модификации клеток для иммунотерапии позволяют сочетать механизмы подавления иммуносупрессии за счет снижения доли T-регуляторных клеток и опухолевых клеток, экспрессирующих иммуносупрессорные молекулы, и активировать эффекторные механизмы противоопухолевой иммунологической защиты. Развитие эффекторных реакций позволит уменьшить опухолевую нагрузку и избежать побочных эффектов традиционной химио- и радиотерапии за счет снижения дозы и/или продолжительности курса лечения. Это позволит получить экономическую выгоду от повышения эффективности лечения, уменьшения риска побочных эффектов и снижения финансовых затрат на проведение химиотерапии. Использование клеточной иммунотерапии не вызывает осложнений (анемия, вторичный иммунодефицит), требующих дополнительных экономических затрат на коррекцию состояния.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Emens L.A.* Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(3): 511–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3001.
2. *Таширева Л.А., Геращенко Т.С., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Буженкова А.В., Завьялова М.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М.* Характеристика способности опухолевых клеток различных морфологических структур инвазивной карциномы молочной железы модулировать иммуно-воспалительные реакции. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(3): 270–6. [*Tashireva L.A., Gerashchenko T.S., Denisov E.V., Savelyeva O.E., Buzenkova A.V., Zavyalova M.V., Cherdynitseva N.V., Perelmuter V.M.* Characterization of the ability of tumor cells of various morphological structures of invasive breast carcinoma to modulate immune-inflammatory responses. *Problems in Oncology.* 2020; 66(3): 270–6. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-270-276.
3. *Gu G., Dustin D., Fuqua S.A.* Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 31: 97–103. doi: 10.1016/j.coph.2016.11.005.
4. *Rossi L., Pagani O.* The Role of Gonadotropin-Releasing-Hormone Analogues in the Treatment of Breast Cancer. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27(4): 466–75. doi: 10.1089/jwh.2017.6355.
5. *Blackburn S.A., Parks R.M., Cheung K.L.* Fulvestrant for the treatment of advanced breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18(7): 619–28. doi: 10.1080/14737140.2018.1473038.
6. *Reinbolt R.E., Mangini N., Hill J.L., Levine L.B., Dempsey J.L., Singaravelu J., Koehler K.A., Talley A., Lustberg M.B.* Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs.* 2015; 31(2): 146–55. doi: 10.1016/j.soncn.2015.02.002.
7. *Soleja M., Raj G.V., Unni N.* An evaluation of fulvestrant for the treatment of metastatic breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(15): 1819–29. doi: 10.1080/14656566.2019.1651293.
8. *Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R., Blair S.L., Burstein H.J., Cyr A., Elias A.D., Farrar W.B., Forero A., Giordano S.H., Goetz M., Goldstein L.J., Hudis C.A., Isakoff S.J., Marcom P.K., Mayer I.A., McCormick B., Moran M., Patel S.A., Pierce L.J., Reed E.C., Salerno K.E., Schwartzberg L.S., Smith K.L., Smith M.L., Soliman H., Somlo G., Telli M., Ward J.H., Sheehy D.A., Kumar R.* NCCN Guidelines Insights Breast Cancer,

Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13(12): 1475–85. doi: 10.6004/jnccn.2015.0176.

9. *Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I., Burris H.A., Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F.P., Erdkamp F., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwohl D., Rugo H.S.* Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013; 30(10): 870–84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1. Erratum in: *Adv Ther.* 2014; 31(9): 1008–9.

10. *Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T., Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.I., Lebrun F., Beck J.T., Ito Y., Yardley D., Deleu I., Perez A., Bachelot T., Vittori L., Xu Z., Mukhopadhyay P., Lebwohl D., Hortobagyi G.N.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.

11. *Дронова Т.А., Бабышкіна Н.Н., Матвиенко Н.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.* PI3K/AKT/MTOR: вклад в формирование фенотипа опухоли, чувствительного к тамоксифену. *Российский биотерапевтический журнал.* 2021; 20(1): 16–23. [*Dronova T.A., Babyschkina N.N., Matvienko N.V., Slonimskaya E.M., Cherdynitseva N.V.* PI3K/AKT/MTOR: contribution to the tumor phenotype sensitive to tamoxifen. *Russian Journal of Biotherapy.* 2021; 20(1): 16–23. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-16-23.

12. *Vernieri C., Corti F., Nichetti F., Ligorio F., Manglaviti S., Zattarin E., Rea C.G., Capri G., Bianchi G.V., de Braud F.* Everolimus versus alpelisib in advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: targeting different nodes of the PI3K/AKT/mTORC1 pathway with different clinical implications. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 33. doi: 10.1186/s13058-020-01271-0.

13. *O'Shaughnessy J., Thaddeus Beck J., Royce M.* Everolimus-based combination therapies for HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018; 69: 204–14. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.07.013.

14. *Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in

- combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
15. *Kwapisz D.* Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 166(1): 41–54. doi: 10.1007/s10549-017-4385-3.
16. *Masoud V, Pagès G.* Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol.* 2017; 8(2): 120–34. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.120.
17. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783–92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
18. *De P, Hasmann M, Leyland-Jones B.* Molecular determinants of trastuzumab efficacy: What is their clinical relevance? *Cancer Treat Rev.* 2013; 39(8): 925–34. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.02.006.
19. *von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., Suter T., Arahmani A., Rouchet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley D.A., Bines J., Gelber R.D., Piccart M., Baselga J.; APHINITY Steering Committee and Investigators.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122–131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 702. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1585.
20. *Barok M., Joensuu H., Isola J.* Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(2): 209. doi: 10.1186/bcr3621.
21. *Duchnowska R., Loibl S., Jassem J.* Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018; 67: 71–7. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.004.
22. *Bilancia D., Rosati G., Dinota A., Germano D., Romano R., Manzione L.* Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18(6): 26–30. doi: 10.1093/annonc/mdm220.
23. *Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.* The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003; 9(6): 669–76. doi: 10.1038/nm0603-669.
24. *Garcia J., Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L.* Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020; 86. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
25. *Turk A.A., Wisinski K.B.* PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer.* 2018; 124(12): 2498–2506. doi: 10.1002/cnrc.31307.
26. *Fang B.* Development of synthetic lethality anticancer therapeutics. *J Med Chem.* 2014; 57(19): 7859–73. doi: 10.1021/jm500415t.
27. *Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Гарбуков Е.Ю., Казанцева П.В., Певзнер А.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В.* Прогностическая значимость экспрессии гена BRCA1 у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2019; 65(3): 368–73. [Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Garbukov E.Yu., Kazantseva P.V., Pevzner A.M., Slonimskaya E.M., Litvyakov N.V. Prognostic significance of BRCA1 gene expression in patients with breast cancer. *Problems in Oncology.* 2019; 65(3): 368–73. (in Russian)].
28. *Bu X., Yao Y., Li X.* Immune Checkpoint Blockade in Breast Cancer Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1026: 383–402. doi: 10.1007/978-981-10-6020-5_18.
29. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(4): 252–64. doi: 10.1038/nrc3239.
30. *Polk A., Svane I.M., Andersson M., Nielsen D.* Checkpoint inhibitors in breast cancer – Current status. *Cancer Treat Rev.* 2018; 63: 122–34. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.12.008.
31. *Lyons T.G.* Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20(11): 82. doi: 10.1007/s11864-019-0682-x.
32. *Mediratta K., El-Sahli S., D'Costa V., Wang L.* Current Progresses and Challenges of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12(12): 3529. doi: 10.3390/cancers12123529.
33. *Fuentes-Antrás J., Guevara-Hoyer K., Baliu-Piqué M., García-Sáenz J.A., Pérez-Segura P., Pandiella A., Ocaña A.* Adoptive Cell Therapy in Breast Cancer: A Current Perspective of Next-Generation Medicine. *Front Oncol.* 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.605633.
34. *June C.H.* Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. *J Clin Invest.* 2007; 117(6): 1466–76. doi: 10.1172/JCI32446.
35. *Wright S.E.* Immunotherapy of breast cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(4): 479–90. doi: 10.1517/14712598.2012.665445.
36. *Ueno N.T., Rizzo J.D., Demirel T., Cheng Y.C., Hegenbart U., Zhang M.J., Bregni M., Carella A., Blaise D., Bashey A., Bitran J.D., Bolwell B.J., Elfenbein G.J., Fields K.K., Freytes C.O., Gale R.P., Lazarus H.M., Champlin R.E., Stiff P.J., Niederwieser D.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(6): 537–45. doi: 10.1038/sj.bmt.1705940.
37. *Wei J., Han X., Bo J., Han W.* Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 62. doi: 10.1186/s13045-019-0758-x.
38. *Xie Y., Hu Y., Zhou N., Yao C., Wu L., Liu L., Chen F.* CAR T-cell therapy for triple-negative breast cancer: Where we are. *Cancer Lett.* 2020; 491: 121–31. doi: 10.1016/j.canlet.2020.07.044.
39. *Dees S., Ganesan R., Singh S., Grewal I.S.* Emerging CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19(12): 2409–21. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0385.
40. *Li Z., Qiu Y., Lu W., Jiang Y., Wang J.* Immunotherapeutic interventions of Triple Negative Breast Cancer. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 147. doi: 10.1186/s12967-018-1514-7.
41. *Zhou R., Yazdanifar M., Roy L.D., Whilding L.M., Gavrill A., Maher J., Mukherjee P.* CAR T Cells Targeting the Tumor MUC1 Glycoprotein Reduce Triple-Negative Breast Cancer Growth. *Front Immunol.* 2019; 10: 1149. doi: 10.3389/fimmu.2019.01149. Erratum in: *Front Immunol.* 2020; 11.
42. *Posey A.D. Jr, Schwab R.D., Boesteanu A.C., Steentoft C., Mandel U., Engels B., Stone J.D., Madsen T.D., Schreiber K., Haines K.M., Cogdill A.P., Chen T.J., Song D., Scholler J., Kranz D.M., Feldman M.D., Young R., Keith B., Schreiber H., Clausen H., Johnson L.A., June C.H.* Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma. *Immunity.* 2016; 44(6): 1444–54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.014.
43. *Hu W., Zi Z., Jin Y., Li G., Shao K., Cai Q., Ma X., Wei F.* CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances human mesothelin-targeted CAR T cell effector functions. *Cancer Immunol Immunother.* 2019; 68(3): 365–77. doi: 10.1007/s00262-018-2281-2.
44. *Zhao X., Qu J., Hui Y., Zhang H., Sun Y., Liu X., Zhao X., Zhao Z., Yang Q., Wang F., Zhang S.* Clinicopathological and prognostic significance of c-Met overexpression in breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(34): 56758–67. doi: 10.18632/oncotarget.18142.
45. *Crowther M.D., Svane I.M., Met Ö.* T-Cell Gene Therapy in Cancer Immunotherapy: Why It Is No Longer Just CARs on The Road. *Cells.* 2020; 9(7): 1588. doi: 10.3390/cells9071588.
46. *Zhao L., Cao Y.J.* Engineered T Cell Therapy for Cancer in the Clinic. *Front Immunol.* 2019; 10: 2250. doi: 10.3389/fimmu.2019.02250.
47. *Li X., Bu X.* Progress in Vaccine Therapies for Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1026: 315–30. doi: 10.1007/978-981-10-6020-5_15.
48. *Kuznetsova M., Lopatnikova J., Shevchenko J., Silkov A., Maksyutov A., Sennikov S.* Cytotoxic Activity and Memory T Cell Subset Distribution of in vitro-Stimulated CD8+ T Cells Specific for HER2/neu Epitopes. *Front Immunol.* 2019; 10: 1017. doi: 10.3389/fimmu.2019.01017.
49. *Shevchenko J.A., Kristin A.A., Kurilin V.V., Kuznetsova M.S., Blinova D.D., Starostina N.M., Sidorov S.V., Sennikov S.V.* Autologous dendritic cells and activated cytotoxic T-cells as combination therapy for breast cancer. *Oncol Rep.* 2020; 43(2): 671–80. doi: 10.3892/or.2019.7435.
50. *Hu W., Wang G., Huang D., Sui M., Xu Y.* Cancer Immunotherapy Based on Natural Killer Cells: Current Progress and New Opportunities. *Front Immunol.* 2019; 10: 1205. doi: 10.3389/fimmu.2019.01205.
51. *Wu S.Y., Fu T., Jiang Y.Z., Shao Z.M.* Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol Cancer.* 2020; 19(1): 120. doi: 10.1186/s12943-020-01238-x.
52. *Hu Z.* Tissue factor as a new target for CAR-NK cell immunotherapy of triple-negative breast cancer. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2815. doi: 10.1038/s41598-020-59736-3.
53. *Benedetti R., Dell'Aversana C., Giorgio C., Astorri R., Altucci L.* Breast Cancer Vaccines: New Insights. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8: 270. doi: 10.3389/fendo.2017.00270.
54. *Clifton G.T., Gall V., Peoples G.E., Mittendorf E.A.* Clinical Development of the E75 Vaccine in Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2016; 11(2): 116–21. doi: 10.1159/000446097.
55. *Burke E.E., Kodumudi K., Ramamoorthi G., Czerniecki B.J.* Vaccine Therapies for Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019; 28(3): 353–67. doi: 10.1016/j.soc.2019.02.004.

Поступила/Received 23.07.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 17.02.2022

Принята к публикации/Accepted 14.03.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевченко Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск,

Россия). SPIN-код: 5386-8091. Researcher ID (WOS): O-3015-2013. Author ID (Scopus): 56712784500. ORCID: 0000-0001-8773-0599.

Кузнецова Мария Сергеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6125-4548. Researcher ID (WOS): A-4075-2014. Author ID (Scopus): 57192012202. ORCID: 0000-0002-9834-9328.

Христин Александр Александрович, врач 3-го онкологического отделения, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 56971468000.

Сидоров Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 3-м онкологическим отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»; заведующий кафедрой хирургических болезней института медицины и психологии им. В. Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6969-5127. Author ID (Scopus): 35873795500.

Сеников Сергей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: sennikovsv@gmail.com. SPIN-код: 3213-7910. Researcher ID (WOS): O-2164-2013. Author ID (Scopus): 7004762032. ORCID: 0000-0002-7366-7768.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шевченко Юлия Александровна: подбор источников, составление черновика рукописи.

Кузнецова Мария Сергеевна: редактирование и дополнение литературного обзора, иллюстрации.

Христин Александр Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сидоров Сергей Васильевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сеников Сергей Витальевич: анализ и редактирование, утверждение публикуемой версии рукописи.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-65-00004). URL: <https://www.rscf.ru/project/21-65-00004/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia A. Shevchenko, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-3015-2013. Author ID (Scopus): 56712784500. ORCID: 0000-0001-8773-0599.

Maria S. Kuznetsova, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Immunology Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-4075-2014. Author ID (Scopus): 57192012202. ORCID: 0000-0002-9834-9328.

Alexandr A. Khristin, MD, Oncology Department, Municipal Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 56971468000.

Sergey V. Sidorov, MD, Professor, Head of Oncology Department, Municipal Clinical Hospital No. 1; Head of Surgical Diseases of the Institute of Medicine and Psychology named after V. Zelman, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 35873795500.

Sergey V. Sennikov, MD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). E-mail: sennikovsv@gmail.com. Researcher ID (WOS): O-2164-2013. Author ID (Scopus): 7004762032. ORCID: 0000-0002-7366-7768.

AUTHOR CONTRIBUTION

Yulia A. Shevchenko: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Maria S. Kuznetsova: editing and addition of a literary review, illustrations.

Alexandr A. Khristin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Sidorov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Sennikov: analysis and editing, final approval of the published version of the manuscript.

Funding

The research was supported by RSF (project No. 21-65-00004). URL: <https://www.rscf.ru/project/21-65-00004/>.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Котив Х.Б., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.* Наследственные злокачественные опухоли яичника. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-123-134

For citation: *Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Imyanitov E.N.* Hereditary ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 123–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-123-134

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА

**Х.Б. Котив^{1,2}, Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,3}, И.В. Берлев^{1,2},
Е.Н. Имянитов^{1,3}**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: kotiv.onc@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2³

Аннотация

Введение. Наследственные дефекты генов – достоверный фактор риска злокачественной трансформации клеток и развития онкологических заболеваний. На долю наследственных форм приходится 15–25 % всех случаев карцином яичника. **Цель исследования** – обобщить имеющиеся данные о наследственных злокачественных опухолях яичников: ассоциированных генетических дефектах, особенностях клинического течения, лечения и профилактических мероприятий. **Материал и методы.** Поиск литературных источников выполнялся в базах Pubmed, Medline, Cochrane Library, включались публикации с 1999 по 2021 г. **Результаты.** Описаны основные генетические дефекты и ассоциированные с ними опухолевые синдромы, предрасполагающие к развитию наследственных злокачественных опухолей яичника. Представлены особенности клинического течения и чувствительность к лекарственной терапии. Обобщены рекомендации профессиональных сообществ: Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Рабочей группы по профилактике заболеваний в США (The U.S. Preventive Services Task Force), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), направленные на раннее выявление новообразований, и представлен комплекс профилактических мер для предотвращения развития злокачественных опухолей яичника у носителей герминальных мутаций. **Заключение.** Выявление наследственных опухолевых синдромов имеет важное значение для пациентов и их семей. Своевременное определение предрасположенности к развитию злокачественных опухолей позволяет оптимизировать программы скрининга и профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: наследственные злокачественные опухоли яичника, BRCA мутации, синдром Линча, мутации в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *NBN*, *STK11*, *PALB2*.

HEREDITARY OVARIAN CANCER

Kh.B. Kotiv^{1,2}, T.V. Gorodnova¹, A.P. Sokolenko^{1,3}, I.V. Berlev^{1,2},
E.N. Imyanitov^{1,3}

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Russia. E-mail: kotiv.onc@gmail.com¹
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia²
41, Kirochnaya St., 191015, St. Petersburg, Russia²
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia³
2, Litovskaya St., 194100, St. Petersburg, Russia³

Abstract

Background. Hereditary genetic mutations are a significant risk factor for malignant transformation of cells and cancer development. Hereditary genetic mutations account for 15 to 25 % of all ovarian carcinomas. **Purpose of the study:** to summarize data on hereditary ovarian malignancies, namely: genetic defects, features of the clinical course, treatment options, and disease prevention. **Material and Methods.** A systemic search was undertaken using Pubmed, Medline, Cochrane Library databases for publications from 1999 to 2021. **Results.** The review describes the main genetic defects and hereditary cancer syndromes predisposing to the development of hereditary malignant ovarian tumors. The features of the clinical course and response to drug therapy have been presented. This article summarizes clinical guidelines of the professional communities (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), The U.S. Preventive Services Task Force, and European Society for Medical Oncology (ESMO). These guidelines contain early detection strategies and approaches to prevent the development of cancers in mutation carriers. **Conclusion.** Detection of hereditary cancer syndromes is important for patients and their families. Recognizing hereditary predisposition to cancer is important to allow timely surveillance and preventative interventions for both patients and family members.

Key words: hereditary ovarian cancer, BRCA mutations, Lynch syndrome, mutations in the genes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *NBN*, *STK11*, *PALB2*.

Среди всех злокачественных новообразований доля генетически обусловленных форм составляет 1–5 %. Наследственные опухоли рассматриваются как проявление «наследственных опухолевых синдромов» [1, 2]. Эти синдромы характеризуются более ранним, по сравнению со спорадическими фенокопиями, возрастом манифестации заболевания и, как правило, аутомсомно-доминантным типом наследования. Наследственные опухоли часто развиваются в позднем репродуктивном периоде, что обеспечивает наследование гена в поколении [1]. В то же время некоторые мутации характеризуются неполной пенетрантностью. По этой причине наличие мутации не приводит к развитию заболевания у всех носителей генетического дефекта.

В отличие от спорадических форм, наследственные опухоли ассоциированы с мутацией в определенном гене, именно с этим связаны меньшая гетерогенность фенотипов и наличие морфологических и иммуногистохимических особенностей. Большинство наследственных опухолевых синдромов характеризуются строгой органоспецифичностью: наличие мутации повышает риск развития опухоли только в определенных органах. Однако причины подобной органоспецифичности пока остаются недостаточно убедительно объясненными, особенно с учетом того факта, что в основе заболевания лежат дефекты в генах «общего профиля», например в системе репарации ДНК [1, 3].

На долю наследственных форм приходится 15–25 % случаев рака яичника (РЯ) [4–7]. Выявление генетической предрасположенности к развитию злокачественных опухолей яичника позволяет оптимизировать программы скрининга и профилактики для носителей мутаций, направленные на снижение заболеваемости и смертности. В таблице представлены мутации генов, которые ассоциированы с наследственными злокачественными опухолями яичников.

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживаются у 15–25 % пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичника [4–7]. Ген *BRCA1* расположен в локусе 17q21, ген *BRCA2* – в локусе 13q12. Их основная функция заключается в репарации двуцепочечных разрывов ДНК и контроле точек рестрикции клеточного цикла. У носителей мутации нарушен механизм восстановления поврежденной молекулы ДНК, что приводит к развитию геномной нестабильности и агрессивному течению злокачественной опухоли. Одним из этапов канцерогенеза *BRCA*-ассоциированных опухолей яичника являются соматические повреждения в гене *TP53*. Дефекты *TP53* – «патогномоничный» молекулярный признак серьезных карцином яичника высокой степени злокачественности: частота мутаций в этом подти-

Мутации генов, ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами
Gene mutations associated with hereditary tumor syndromes

Ген/Gene	Онкологический риск/Cancer risk
<i>BRCA1</i>	Рак яичника, молочной железы, предстательной железы/Ovarian, breast, prostate cancer
<i>BRCA2</i>	Рак яичника, молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы, меланомы/ Ovarian, breast, pancreatic, prostate, melanoma cancer
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Синдром Линча. Рак яичника, толстой кишки, тела матки, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки, желчных путей; сочетание с опухолями головного мозга (синдром Турко) или множественными аденомами сальных желез (синдром Торре)/ Lynch Syndrome. Cancer of the ovary, colon, body of the uterus, small intestine, ureter or renal pelvis, biliary tract; combination with brain tumors (Turcot's syndrome) or multiple adenomas of the sebaceous glands (Torre's syndrome)
<i>BRIP1</i>	Рак яичника/Ovarian cancer
<i>RAD51C, RAD51D</i>	Рак яичника, трижды негативный рак молочной железы/ Ovarian cancer, triple negative breast cancer
<i>ATM</i>	Рак яичника, синдром Луи–Бар, лимфома, мозжечковая атаксия, глиома, поражения кожи, иммунодефицит, медуллобластома, рак молочной железы. Недостаточно данных относительно повышения риска рака поджелудочной железы и рака предстательной железы/ Ovarian cancer, Louis–Bar syndrome, lymphoma, cerebellar ataxia, glioma, skin lesions, immunodeficiency, medulloblastoma, breast cancer. Insufficient data on increased risk of pancreatic and prostate cancer
<i>NBN</i>	Рак яичника, молочной железы/Ovarian cancer, breast cancer
<i>PALB2</i>	Рак яичника, молочной железы, поджелудочной железы/Ovarian, breast, pancreatic cancer
<i>STK11</i>	Неэпителиальные злокачественные опухоли яичника. Синдром Пейтц–Йегерса. Пигментация кожи, слизистой оболочки ротовой полости, множественные гамартомы желудочно-кишечного тракта, герминогенные опухоли, рак молочной железы, поджелудочной железы/ Nonepithelial malignant tumors of the ovary. Peutz–Yegers syndrome. Pigmentation of the skin, oral mucosa, multiple hamartomas of the gastrointestinal tract, germ cell tumors, breast, pancreatic cancer

пе РЯ составляет более 95 % [8]. В многочисленных экспериментах *in vitro* мутации *TP53*, как правило, ассоциированы с резистентностью к терапии, в том числе к цисплатину [9]. Тем удивительнее факт высокой чувствительности *BRCA1*-ассоциированных РЯ, в подавляющем большинстве содержащих альтерации *TP53*, к ДНК-повреждающей терапии. По функциональному эффекту мутации *TP53* принято классифицировать на GOF (gain-of-function) и LOF (loss-of-function). Белок p53 с мутацией по типу GOF не только утрачивает нормальную функцию опухолевого супрессора, но и приобретает новые онкогенные свойства (вследствие трансактивации новых генов, обеспечивающих выживание опухолевых клонов). Миссенс-мутации в «горячих» кодонах (175, 245, 248, 249, 273, 282) относятся к GOF [10], тогда как нонсенс-мутации и инсерции/делеции – к LOF. В 2009 г. опубликованы данные о высокой частоте «транквирующих» мутаций *TP53* (преждевременных стоп-кодонах и сдвигах рамки считывания) в *BRCA1*-ассоциированных карциномах: предполагается, что подобные нарушения сопровождаются инактивацией апоптоза и избеганием гибели опухолевых клеток с дефектами гомологичной репарации [11].

Генетический дефект генов *BRCA* наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. В базе данных «Breast Cancer

Information Core» зарегистрировано более 3500 различных патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* [12]. Частота генетического дефекта варьирует в зависимости от этнической принадлежности: у народов Северного Кавказа частота составляет 1:800, у евреев ашкенази – 1:50 [13]. Наследственные мутации характеризуются генетической разнородностью нарушений, но при этом специфичны для разных этнических групп.

В последнее время появляются работы, свидетельствующие о том, что развитие заболевания в определенном органе может зависеть от локализации повреждения в генах *BRCA* [14, 15]. Генетический дефект в центральной части 11 экзона гена *BRCA1* повышает риск развития РЯ в большей степени, чем рака молочной железы (РМЖ). Аналогичные наблюдения касаются и гена *BRCA2*.

Наследственный *BRCA*-ассоциированный РЯ имеет характерные клинические признаки: семейный онкологический анамнез, молодой возраст больных (моложе 50 лет), наличие первично-множественных опухолей, билатеральный и/или мультицентричный характер поражения [16–18]. У носительниц мутаций развивается рак маточной трубы, первичный перитонеальный рак. В семейном анамнезе наблюдаются случаи злокачественных опухолей поджелудочной железы, предстательной железы с оценкой по шкале

Глисона более 7 [18]. Некоторые исследования свидетельствуют о повышении риска серозного рака эндометрия [19–21].

Тесты *in vitro* демонстрируют, что клетки с дефицитом функции генов BRCA ассоциированы с высоким индексом пролиферации и хромосомной нестабильностью, обусловленной нарушением репарации ДНК [13, 22]. По этой причине большинство опухолей представлено низкодифференцированным гистотипом с агрессивным течением и выявляется, как правило, уже на распространенной стадии. Среди гистологических типов основными являются серозный, светлоклеточный и эндометриодный [4]. Муцинозный гистологический тип, неэпителиальные и пограничные опухоли яичников не ассоциированы с мутациями в генах BRCA [23, 24]. Всем пациенткам, у которых диагностированы эпителиальные злокачественные образования яичника, следует предложить протипи генетическое тестирование на носительство герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* независимо от клинических особенностей течения заболевания или семейного онкологического анамнеза [4, 17, 18, 25]. BRCA-ассоциированный РЯ характеризуется высокой чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам (особенно цисплатину и митомицину), PARP-ингибиторам (олапариб, рупапариб, нирапариб) [18, 25–27].

В 2007 г. проведен метаанализ, в котором оценен кумулятивный риск развития РЯ и РМЖ к 70 годам среди носителей мутации. Установлено, что при наличии дефекта в гене *BRCA1* риск РЯ и РМЖ составляет 40 % и 57 %, а в гене *BRCA2* – 18 и 49 % соответственно [28, 29]. По этой причине актуальными являются определение адекватного объема обследования для раннего выявления злокачественных опухолей среди носителей мутации и выполнение профилактических мероприятий.

Несмотря на то, что в настоящее время в исследованиях представлены противоречивые данные относительно чувствительности скрининга РЯ, носителям мутации рекомендовано выполнять трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием и определять уровень онкомаркера СА-125 [17, 18, 30, 31]. Скрининговое обследование следует начинать с 30–35-летнего возраста или на 5–10 лет раньше возраста, в котором РЯ был диагностирован у самой молодой родственницы.

Для раннего выявления РМЖ рекомендовано выполнять самообследование молочных желез с 18 лет. С 25 лет необходимо проводить клиническое обследование, которое включает МРТ молочных желез (на 7–15-й день менструального цикла) в возрасте с 25 по 29 лет и маммографию с 35 до 75 лет. Для женщин старше 75 лет программа скрининга разрабатывается индивидуально на основании семейного онкологического анамнеза [18].

Применение комбинированных контрацептивов достоверно снижает риск РЯ на 50–60 % у носите-

лей мутации в генах BRCA [32, 33]. Применение тамоксифена с профилактической целью не выявило снижение рисков РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1* в связи с тем, что для них характерен трижды негативный фенотип опухоли [34]. В то же время применение тамоксифена у носителей мутации в гене *BRCA2* достоверно снижает риск развития РМЖ на 62 % по сравнению с плацебо [34].

Актуальным является решение вопроса о выполнении профилактических операций [17, 31]. Выполнение профилактической сальпингоооариэктомии снижает риск развития РЯ, маточной трубы и первичного перитонеального рака на 80 % [35]. Важно отметить, что, по данным некоторых исследований, риск развития первичной перитонеальной карциномы после профилактических операций сохраняется, составляя от 1 до 4,3 % [36–38]. Оптимальным возрастом для выполнения профилактических операций у носителей мутации в гене *BRCA1* является 35–40 лет, у носителей мутации в гене *BRCA2* – 40–45 лет, после осуществления репродуктивного плана [18]. В ретроспективных исследованиях с медианой наблюдения в 13–14 лет доказано, что билатеральная мастэктомия снижает риск развития РМЖ у носительниц мутации в генах BRCA [39, 40].

Мутации в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*

Синдром Линча – наследственный опухолевый синдром, ассоциированный с носительством герминальных мутаций в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. К числу генов MMR (Mismatch Repair) относятся *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*. Эта разновидность репарации ДНК исправляет ошибки некомплементарного спаривания оснований, возникающие из-за «проскальзывания» ДНК-полимеразы во время репликации. Таким образом, система MMR поддерживает целостность генома и, как следствие, обладает опухоль-супрессорной функцией. Частота выявления мутации в генах MMR у европейцев составляет 1:500 – 1:1000 [41]. Инактивация одного из генов системы приводит к возникновению опухолей с микросателлитной нестабильностью [42].

В структуре РЯ примерно 2 % случаев приходится на долю синдрома Линча. В то же время у носителей мутации в системе MMR частота выявления РЯ составляет 4–24 %, рака эндометрия – 27–71 % (в зависимости от мутации гена MMR, самый высокий риск ассоциирован с мутацией в гене *MSH6*) [43–48]. У 60 % носительниц мутаций генов системы репарации неспаренных оснований ДНК манифестация заболевания будет связана с гинекологической локализацией опухоли [48, 49].

Изучены клинико-морфологические особенности РЯ при синдроме Линча. Наиболее распро-

страненным типом опухоли является смешанная (муцинозная/эндометриоидная/светлоклеточная) карцинома, у большинства пациенток диагноз устанавливают при ранней форме заболевания (I–II стадия по FIGO) [4, 50, 51]. Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность ингибитора контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб) при выявлении микросателлитной нестабильности у больных раком шейки матки, эндометрия, колоректальным раком. В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по оценке эффективности добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии 1-й линии (исследование NEOPEMBROV, NCT03275506) у больных распространенным РЯ, результаты будут представлены в 2025 г. [52].

Риск развития РЯ и рака эндометрия у носителей мутации значимо повышается после 40 лет. При синдроме Линча повышен риск развития колоректального рака (развивается у 50–80 % носителей мутации [53]), рака почечной лоханки, мочевого пузыря, мочеточника, желудка, тонкой кишки, головного мозга (глиобластома), сальных желез. В литературе представлены противоречивые данные относительно повышения риска развития рака поджелудочной железы и РМЖ у носителей мутации в генах MMR.

Не доказана эффективность рутинного скрининга гинекологического рака у этой категории больных. Ежегодное гистологическое исследование эндометрия допустимо, однако эффективность этой процедуры также еще не подтверждена клиническими исследованиями [54]. Рутинное трансвагинальное ультразвуковое исследование и определение уровня СА-125 не показали достаточную степень чувствительности и специфичности для раннего выявления РЯ [54, 55]. Носительницам мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *PMS2* или *MSH6* рекомендованы профилактические операции в объеме гистерэктомии и/или двусторонней сальпингоовариоэктомии после осуществления репродуктивной функции [44, 56].

Мутации в гене *BRIP1*

Ген *BRIP1* кодирует белок, который является членом семейства геликаз RecQ DEAN и взаимодействует с BRCT-повторами белка BRCA1. Данный комплекс необходим для нормальной репарации двуцепочечных разрывов ДНК. По данным ряда исследований, частота выявления герминальных мутаций в гене *BRIP1* у больных РЯ составляет около 1 % [18].

При анализе 3236 больных карциномой яичника S.J. Ramus et al. доказали, что носительство мутации в гене *BRIP1* достоверно повышает риск развития рака яичника ($p < 0,001$), в частности серозных карцином высокой степени злокачественности. Частота мутаций *BRIP1* у больных

РЯ в данном исследовании составила 0,9 % [57]. Кумулятивный риск развития злокачественных новообразований яичника к 80 годам у носителей мутации в гене *BRIP1* приближается к 6 % (95 % ДИ, 3,6–9,1) [57]. В исландском исследовании T. Rafnar et al. [58], включавшем 656 больных РЯ и 3913 здоровых женщин, также показана связь между носительством мутации в гене *BRIP1* и повышением риска развития РЯ (ОР, 8,13; 95 % ДИ, 4,74–13,95; $p < 0,001$). В.М. Norquist et al. выполнили молекулярно-генетическое исследование 1915 больным РЯ: мутация в гене *BRIP1* выявлена у 1,4 % [59].

По мнению N. Tung et al. [60], для носительниц мутации в гене *BRIP1* оптимальный возраст для профилактических операций составляет от 50 до 55 лет. Однако у некоторых женщин могут быть дополнительные факторы риска (например, семейный анамнез РЯ, отсутствие беременностей), и в таких ситуациях нецелесообразно откладывать профилактические операции до 50 лет, чтобы не упустить развитие злокачественной опухоли [18]. В этих ситуациях решение о выполнении профилактических операций у носительницы патогенного аллеля *BRIP1* может быть принято в более раннем возрасте (45–50 лет). Допустимо выполнение профилактических операций пациенткам моложе 45 лет с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, если у родственниц опухоли развились в молодом возрасте. Однако необходимы большие проспективные исследования, чтобы определить оптимальный возраст для выполнения профилактических операций у носителей мутаций в гене *BRIP1*.

В настоящее время нет достаточных доказательств о повышении риска РМЖ у носителей мутации в гене *BRIP1* [61]. Биаллельный генетический дефект в гене *BRIP1* приводит к развитию анемии Фанкони.

Мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D*

Гены *RAD51C* и *RAD51D* принимают участие в гомологичной рекомбинации ДНК. Носительство мутаций в этих генах повышает риск развития РЯ; частота выявления патогенных аллелей у больных карциномой яичника составляет 1 % [59, 62, 63]. Кумулятивный риск развития РЯ у носителей мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D* составляет 2,6 % [60, 64].

Носительницам мутаций в генах *RAD51C*, *RAD51D* рекомендовано выполнять профилактические операции, оптимально в возрасте 45–50 лет [18]. Как и у носителей мутаций *BRIP1*, допустимо выполнять профилактические операции пациенткам моложе 45 лет при наличии дополнительных факторов риска.

В настоящее время нет достаточных доказательств того, что мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D* ассоциированы с повышением риска

РМЖ. Биаллельные дефекты этих генов также приводят к развитию анемия Фанкони-подобного синдрома.

Мутации в гене *ATM*

Ген *ATM* расположен в локусе 11q22-23 и является ключевым компонентом системы распознавания повреждения ДНК. *ATM* входит в семейство фосфатидилинозитол-3 киназоподобных сериновых/треониновых протеинкиназ, играющих критическую роль в клеточном ответе на ДНК-повреждающие агенты, например ионизирующее излучение, которое приводит к двуцепочечным разрывам [65]. Двуцепочечные разрывы ДНК и/или изменения в структуре хроматина активируют *ATM* путем аутофосфорилирования серина в позиции 1981 [66]. В последующем активированный *ATM* фосфорилирует множество мишеней, включая p53, чекпоинт-киназу2 (Chk2) и гистон H2AX [67]. Герминальные биаллельные инактивирующие мутации в гене *ATM* приводят к развитию синдрома Луи–Бар, характеризующегося атаксией, телеангиэктазией и прогрессирующей нейродегенерацией, особенно в мозжечке.

Мутации в гене *ATM* ассоциированы с развитием лимфомы (в 40 % случаев), рака толстой кишки (20 %), легких (10 %), предстательной железы (10 %), тела матки (20 %) [68–70]. Метаанализ 19 исследований установил, что кумулятивный риск РМЖ у носителей мутации в гене *ATM* к 50 годам составляет 6 % и к 80 годам – 33 % [71].

Опубликованные данные свидетельствуют об умеренном риске РЯ у носительниц мутации в гене *ATM* [62, 63], но в то же время в данный момент нет убедительных доказательств о необходимости выполнения профилактических операций у этой категории пациентов [18]. P. Harter et al. выполнили молекулярно-генетическое тестирование 523 случаев РЯ: частота выявления мутаций в гене *ATM* составила 0,4 % [72]. A. Kurian et al. [63] в исследовании, включавшем 95 561 женщину, установили, что носительство мутации в гене *ATM* достоверно повышает риск РЯ (ОШ, 1,69; 95 % ДИ, 1,19–2,40; $p=0,0032$). Профилактические операции носителям мутаций в гене *ATM* не рекомендованы [18].

Мутации в гене *NBN*

Ген *NBN* расположен в локусе 8q21; его основная функция заключается в регуляции функции комплекса MRE11-RAD50, обеспечивающего репарацию ДНК. В связи с этим белок важен для сохранения стабильности генома. Наследственные мутации в гене *NBN* приводят к развитию синдрома Неймеген. К его проявлениям относятся нестабильность (ломкость) хромосом, микроцефалия, задержка роста, «птичьи» черты лица, умственная задержка, иммунодефицит.

У носителей герминальной мутации в гене *NBN* повышен риск РМЖ, РЯ, анемии Фанкони. Частота

выявления мутации в гене *NBN* у больных карциномой яичника составляет 1 % [73]. В настоящее время профилактические операции для снижения риска РМЖ и РЯ у носителей мутации в гене *NBN* не рекомендованы, но окончательное решение должно основываться на семейном онкологическом анамнезе [18].

Мутации в гене *PALB2*

Ген *PALB2* расположен в локусе 16p12.2, белок взаимодействует с *BRCA2* в местах двуцепочечных разрывов ДНК. *PALB2* также контролирует точки рестрикции клеточного цикла в S и G2 фазах. У больных РЯ частота выявления мутаций в гене *PALB2* составляет 0,21–1 % [57, 62, 74–76].

P. Harter et al. выполнили молекулярно-генетическое тестирование 523 случаев РЯ: частота выявления мутаций в гене *PALB2* составила 1 % [72]. A. Antoniou et al. [77] установили, что относительный риск РЯ у носителей мутаций в гене *PALB2* составляет 2,31 (95 % ДИ, 0,77–6,97; $p=0,18$). B. Norquist et al. [59] сообщили о достоверном повышении риска заболевания у пациентов с патогенными вариантами *PALB2* в когорте из 1915 больных РЯ по сравнению с двумя контрольными группами ($p<0,01$).

У носителей мутации в гене *PALB2* повышен риск злокачественных новообразований молочной железы: кумулятивный риск РМЖ к 70 годам составляет 33–58 % в зависимости от семейного онкологического анамнеза [77]. Для раннего выявления РМЖ пациенткам старше 30 лет рекомендована ежегодная маммография или МРТ молочных желез [18]. Профилактические операции у носителей мутации в гене *PALB2* пока не рекомендованы [18].

Биаллельные инактивирующие мутации в гене *PALB2* приводят к развитию анемии Фанкони. *PALB2*- и *BRCA2*-ассоциированные варианты анемии Фанкони (подтипы FA-N и FA-D1 соответственно) характеризуются крайне неблагоприятным течением: тяжелыми врожденными аномалиями развития и ранним возникновением некоторых видов злокачественных новообразований (острый лейкоз, опухоль Вильмса, медуллобластома и нейробластома).

Мутации в гене *STK11*

Синдром Пейтца–Йегерса – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, ассоциированное с носительством герминальных мутаций в гене *STK11* (*LKB1*), который расположен на хромосоме 19p13.3. *STK11* – ген-супрессор опухолевого роста, который кодирует серин/треонин киназу 11, необходимую для регуляции клеточного цикла. Синдром Пейтца–Йегерса является относительно редким заболеванием, которое, по оценкам, встречается с частотой 1:25 000–300 000. Синдром может возникнуть в любой этнической группе, среди

мужчин и женщин встречается с одинаковой частотой. Мутации в *STK11* обнаруживаются в 50–80 % семей с синдромом Пейтца–Йегерса; для остальных пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса, вероятно, является результатом мутаций *de novo* [78].

Синдром Пейтца–Йегерса характеризуется развитием множественных гамартром желудочно-кишечного тракта в сочетании с меланиновыми пигментными пятнами на коже и слизистых оболочках (преимущественно на губах и слизистой оболочке щек), повышением риска рака желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, рака легких, шейки матки, а также РМЖ и неэпителиальных злокачественных опухолей яичника. Пациенты с синдромом Пейтца–Йегерса подвержены повышенному риску развития злокачественных опухолей; средний возраст развития рака составляет 45–50 лет [79]. Риск РМЖ у женщин в возрасте 40 лет составляет 8 %, в 50 лет – 13 %, в 60 лет – 31 %, в 70 лет – 45 % [80]. Среди различных злокачественных опухолей наиболее часто встречается колоректальный рак (риск развития в течение жизни 39 %). За ним следует РМЖ у женщин (риск от 32 до 54 %) [80]. У женщин повышен риск неэпителиальных злокачественных опухолей яичника: опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей. Профилактические операции носителям мутаций в гене *STK11* не рекомендованы [18].

Заключение

Идентификация мутаций в генах, предрасполагающих к развитию наследственных опухолевых синдромов, имеет важное значение для превентивной медицины. Выявление носителей генетического дефекта позволит определить мероприятия, направленные на раннюю диагностику новообразований, именно у тех лиц, которые в них больше всего нуждаются.

Тестирование на носительство мутаций практически всегда начинается с онкологических пациентов. Всем женщинам, у которых выявлены эпителиальные злокачественные новообразования яичников, рекомендовано генетическое тестирование на носительство герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* независимо от клинических особенностей течения заболевания или семейного онкологического анамнеза. При отсутствии мутаций в генах *BRCA* необходимо предложить тестирование на носительство мутаций в генах репарации неспаренных оснований ДНК пациенткам со светлоклеточным, эндометриальным или муцинозным гистологическим типом РЯ. У больных наследственным РЯ в 15–25 % случаев выявляют мутации в генах *BRCA* и в 2 % – в системе репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *PMS2* или *MSH6*). Остальные варианты генетических дефектов встречаются с частотой 1 % и менее. Здоровым людям рекомендовано обследо-

вание только в том случае, если у их родственников обнаружены герминальные мутации. Однако в случае утраты доступа к биологическому материалу заболевших родственников, но при наличии семейного онкологического анамнеза возможно тестирование здоровых лиц на носительство наследственных мутаций. Развитие технологий секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) и внедрение в диагностическую практику таргетного мультигенного анализа позволяют идентифицировать патогенные варианты во всех названных генах. С 2020 г. в России анализ полной кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2* выполняется в рамках ОМС всем пациенткам с критериями наследственного рака яичника для подбора таргетной терапии на базе крупных федеральных центров.

Рекомендации зарубежных сообществ о методах ранней диагностики и профилактики наследственных злокачественных опухолей яичника в основном направлены на пациенток с герминальными мутациями в генах *BRCA* и системы MMR. При выявлении других наследственных опухолевых синдромов, ассоциированных с развитием ЗНО яичников, информация о превентивных мерах представлена очень «кратко» и отражена только в рекомендациях NCCN. Вероятно, это связано с редкостью их выявлений и небольшим числом наблюдений.

Несмотря на то, что в настоящее время в исследованиях показаны противоречивые данные относительно чувствительности скрининга РЯ, только носителям мутации в генах *BRCA* рекомендовано выполнять трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием и определять уровень онкомаркера СА-125 для раннего выявления заболевания [17, 18, 31]. Рекомендовано выполнять профилактические операции носителям мутации в генах *BRCA*, в системе репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *PMS2* или *MSH6*), а также в генах *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*. При выявлении генетических дефектов в других генах, ассоциированных с наследственным РЯ, профилактические операции не рекомендованы, но окончательное решение об их необходимости должно основываться на семейном онкологическом анамнезе [18].

В Российской Федерации, принимая решение о выполнении профилактических операций, врач руководствуется нормативными документами, которыми являются действующие клинические рекомендации. Основными регламентирующими документами, в которых представлены положения о превентивных мерах у носителей мутаций, являются клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы» (2020 г.) и «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака» (2018 г.). В Российской Федерации показания к профилактическим операциям определяет онко-

лог, в дальнейшем они должны быть утверждены врачебной комиссией. Носительство мутаций, ассоциированных с повышенным риском развития рака яичника и молочной железы, но при отсутствии по результатам инструментальных и иных диагностических исследований изменений в этих органах, не является основанием для проведения профилактических операций. Выполнение профилактических операций у носителей мутаций возможно только при наличии патологических изменений в молочных железах (сопровождающихся выраженной гиперплазией, атипией эпителия) и яичниках. Также профилактическая мастэктомия и профилактическая тубовариоэктомия могут быть выполнены у больных односторонним раком молочной железы при мутациях гена *BRCA1* и *BRCA2* с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников. В настоящее время выполнение профилактических операций не входит в базовую программу ОМС и в программу госгарантий, но возможно их выполнение за счет субсидий бюджета субъектов Российской Федерации по заключению врачебной комиссии. Таким образом, в нашей стране выполнение профилактической мастэктомии и тубовариоэктомии здоровой пациентке при наличии у нее генетических мутаций, но при отсутствии изменений в органах действующим законодательством не допускается. Однако в США и

Европе допустимо выполнение профилактических операций здоровым пациенткам при выявлении герминальных мутаций согласно рекомендациям профессиональных сообществ.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что наследственные формы карцином яичника отличаются от спорадических по характеру клинических проявлений и чувствительности к лекарственным препаратам. Перспективными представляются работы, оценивающие эффективность применения PARP-ингибиторов у больных раком яичника, носителей мутаций в генах *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *NBN*, так как патогенетически эти мутации также приводят к нарушению репарации двуцепочечных молекул ДНК и дефектам гомологичной рекомбинации. Актуальными являются исследования о чувствительности карцином яичника с микросателлитной нестабильностью к ингибиторам контрольных точек. Накопленные к настоящему времени данные клинических исследований не дают полного представления об особенностях течения редких форм наследственного РЯ, чувствительности к терапевтическим агентам, адекватных объемах обследования и профилактических мероприятий. Необходимы проспективные рандомизированные исследования для оптимизации программ лечения, скрининга и профилактики онкологических заболеваний у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Имянитов Е.Н.* Общие представления о наследственных опухолевых синдромах. Практическая онкология. 2014; 15(3): 101–6. [*Imyanitov E.N.* General ideas about hereditary tumor syndromes. Practical Oncology. 2014; 15(3): 101–6. Practical oncology. 2014; 15(3): 101–6. (in Russian)].
2. *Meindl A., Ditsch N., Kast K., Rhiem K., Schmutzler R.K.* Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(19): 323–30. doi: 10.3238/arztebl.2011.0323.
3. *Sokolenko A.P., Imyanitov E.N.* Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. *Front Mol Biosci.* 2018; 5: 76. doi: 10.3389/fmolb.2018.00076.
4. *Konstantinopoulos P.A., Norquist B., Lacchetti C., Armstrong D., Grisham R.N., Goodfellow P.J., Kohn E.C., Levine D.A., Liu J.F., Lu K.H., Sparacio D., Annunziata C.M.* Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020; 38(11): 1222–45. doi: 10.1200/JCO.19.02960.
5. *Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Romanko A.A., Bessonov A.A., Gorodnova T.V., Anisimova E.I., Savonevich E.L., Bizin I.V., Stepanov I.A., Krivovotko P.V., Berlev I.V., Belyaev A.M., Togo A.V., Imyanitov E.N.* Frequency and spectrum of founder and non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229–35. doi: 10.1007/s10549-020-05827-8.
6. *Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L., Bewtra C., Lynch J.F., Butts M., Godwin A.K.* Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol.* 2009; 3(2): 97–137. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.004.
7. *Honrado E., Benitez J., Palacios J.* The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol.* 2005; 18(10): 1305–20. doi: 10.1038/modpathol.3800453.
8. *Cole A.J., Dwight T., Gill A.J., Dickson K.A., Zhu Y., Clarkson A., Gard G.B., Maidens J., Valmadre S., Clifton-Bligh R., Marsh D.J.* Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. *Sci Rep.* 2016; 6: 26191. doi: 10.1038/srep26191.
9. *Sabapathy K., Lane D.P.* Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1): 13–30. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.151.

10. *Biegging K.T., Mello S.S., Attardi L.D.* Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14(5): 359–70. doi: 10.1038/nrc3711.
11. *Holstege H., Joosse S.A., van Oostrom C.T., Nederlof P.M., de Vries A., Jonkers J.* High incidence of protein-truncating TP53 mutations in *BRCA1*-related breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3625–33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3426.
12. *Breast Cancer Information Core* [Internet]. National Human Genome Research Institute. URL: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>. [cited 2021 Aug 20].
13. *Tagliaferri P., Ventura M., Baudi F., Cucinotto L., Arbitrio M., Di Martino M.T., Tassone P.* *BRCA1/2* genetic background-based therapeutic tailoring of human ovarian cancer: hope or reality? *J Ovarian Res.* 2009; 2: 14. doi: 10.1186/1757-2215-2-14.
14. *Hollis R.L., Churchman M., Gourley C.* Distinct implications of different *BRCA* mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 2539–51. doi: 10.2147/OTT.S102569.
15. *Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., Sinilnikova O.M., Healey S., McGuffog L., Mazoyer S., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C., Nathanson K.L.; CIMBA Consortium, Laitman Y., Kushnir A., Paluch-Shimon S., Berger R., Zidan J., Friedman E., Ehrencrona H., Stenmark-Askmal M., Einbeigi Z., Loman N., Harbst K., Rantala J., Melin B., Huo D., Olopade O.I., Seldon J., Ganz P.A., Nussbaum R.L., Chan S.B., Odunsi K., Gayther S.A., Domchek S.M., Arun B.K., Lu K.H., Mitchell G., Karlan B.Y., Walsh C., Lester J., Godwin A.K., Pathak H., Ross E., Daly M.B., Whittemore A.S., John E.M., Miron A., Terry M.B., Chung W.K., Goldgar D.E., Buys S.S., Janavicius R., Tihomirova L., Tung N., Dorfliang C.M., van Rensburg E.J., Steele L., Neuhausen S.L., Ding Y.C., Ejlersen B., Gerdes A.M., Hansen Tv., Ramón y Cajal T., Osorio A., Benitez J., Godino J., Tejada M.I., Duran M., Weitzel J.N., Bobolis K.A., Sand S.R., Fontaine A., Savarese A., Pasini B., Peissel B., Bonanni B., Zaffaroni D., Vignolo-Lutati F., Scuvera G., Giannini G., Bernard L., Genuardi M., Radice P., Dolcetti R., Manoukian S., Pensotti V., Gismondi V., Yannoukacos D., Fostira F., Garber J., Torres D., Rashid M.U., Hamann U., Peock S., Frost D., Platte R., Evans D.G., Eeles R., Davidson R., Eccles D., Cole T., Cook J., Brewer C., Hodgson S., Morrison P.J., Walker L., Porteous M.E., Kennedy M.J., Izatt L., Adlard J., Donaldson A., Ellis S., Sharma P., Schmutzler R.K., Wappenschmidt B., Becker A., Rhiem K., Hahnen E., Engel C., Meindl A., Engert S., Ditsch N., Arnold N., Plendl H.J., Mund-*

- henke C., Niederacher D., Fleisch M., Sutter C., Bartram C.R., Dikow N., Wang-Gohrke S., Gadzicki D., Steinemann D., Kast K., Beer M., Varon-Mateeva R., Gehrig A., Weber B.H., Stoppa-Lyonnet D., Sinilnikova O.M., Mazoyer S., Houdayer C., Belotti M., Gauthier-Villars M., Daniola F., Boutry-Kryza N., Lasset C., Sobol H., Peyrat J.P., Muller D., Fricker J.P., Collonge-Rame M.A., Mortemousque I., Nogues C., Rouleau E., Isaacs C., De Paape A., Poppe B., Claes K., De Leeneer K., Piedmonte M., Rodriguez G., Wakely K., Boggess J., Blank S.V., Basil J., Azodi M., Phillips K.A., Caldes T., de la Hoya M., Romero A., Nevanlinna H., Aittomäki K., van der Hout A.H., Hogervorst F.B., Verhoef S., Collée J.M., Seynaeve C., Oosterwijk J.C., Gille J.J., Wijnen J.T., Gómez Garcia E.B., Kets C.M., Ausems M.G., Aalfs C.M., Devilee P., Mensenkamp A.R., Kwong A., Olah E., Papp J., Diez O., Lazaro C., Darder E., Blanco I., Salinas M., Jakubowska A., Lubinski J., Gronwald J., Jaworska-Bieniek K., Durda K., Sukienicki G., Huzarski T., Byrski T., Cybulski C., Toloczko-Grabarek A., Zlowocka-Perłowska E., Menkiszak J., Arason A., Barkardottir R.B., Simard J., Laframboise R., Montagna M., Agata S., Alducci E., Peixoto A., Teixeira M.R., Spurdle A.B., Lee M.H., Park S.K., Kim S.W., Friebel T.M., Couch F.J., Lindor N.M., Pankratz V.S., Guidugli L., Wang X., Tischkowitz M., Foretova L., Vijai J., Offit K., Robson M., Rau-Murthy R., Kauff N., Fink-Retter A., Singer C.F., Rappaport C., Gschwanter-Kaulich D., Pfeiler G., Tea M.K., Berger A., Greene M.H., Mai P.L., Ilyanov E.N., Toland A.E., Senter L., Bojesen A., Pedersen I.S., Skytte A.B., Sunde L., Thomassen M., Moeller S.T., Kruse T.A., Jensen U.B., Caligo M.A., Aretini P., Teo S.H., Selkirk C.G., Hulick P.J., Andrulis I. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015; 313(13): 1347–61. doi: 10.1001/jama.2014.5985.
16. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations. 2018.
17. Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Doubeni Ch.A., Epling Jr J.W., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng Ch.-W., Wong J.B. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019; 322(7): 652–65. doi:10.1001/jama.2019.10987.
18. Daly M.B., Pilarski R., Yurgelun M.B., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M., Elkhanany A., Friedman S., Garber J.E., Goggin M., Hutton M.L., Khan S., Klein C., Kohlmann W., Kurian A.W., Laronga C., Litton J.K., Mak J.S., Menendez C.S., Merajver S.D., Norquist B.S., Offit K., Pal T., Pederson H.J., Reiser G., Shannon K.M., Visvanathan K., Weitzel J.N., Wick M.J., Wisinski K.B., Dwyer M.A., Darlow S.D. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(4): 380–91. doi: 10.6004/jcnccn.2020.0017.
19. Shu C.A., Pike M.C., Jotwani A.R., Friebel T.M., Soslow R.A., Levine D.A., Nathanson K.L., Konner J.A., Arnold A.G., Bogomolny F., Dao F., Olvera N., Bancroft E.K., Goldfrank D.J., Stadler Z.K., Robson M.E., Brown C.L., Leitao M.M. Jr., Abu-Rustum N.R., Aghajanian C.A., Blum J.L., Neuhausen S.L., Garber J.E., Daly M.B., Isaacs C., Eeles R.A., Ganz P.A., Barakat R.R., Offit K., Domchek S.M., Rebbeck T.R., Kauff N.D. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016; 2(11): 1434–40. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1820.
20. de Jonge M.M., Mooyaart A.L., Vreeswijk M.P., de Kroon C.D., van Wezel T., van Asperen C.J., Smit V.T., Dekkers O.M., Bosse T. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer*. 2017; 72: 215–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.028.
21. Saule C., Mouret-Fourme E., Briaux A., Becette V., Rouzier R., Houdayer C., Stoppa-Lyonnet D. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(2). doi: 10.1093/jnci/djx159.
22. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434(7035): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
23. Pal T., Permut-Wey J., Betts J.A., Krischer J.P., Fiorica J., Arango H., LaPolla J., Hoffman M., Martino M.A., Wakeley K., Wilbanks G., Nicosia S., Cantor A., Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005; 104(12): 2807–16. doi: 10.1002/encr.21536.
24. Zhang S., Royer R., Li S., McLaughlin J.R., Rosen B., Risch H.A., Fan I., Bradley L., Shaw P.A., Narod S.A. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2): 353–7. doi: 10.1016/j.ygyn.2011.01.020.
25. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I., Baert T., Belaroussi I., Dashora A., Olbrecht S., Planchamp F., Querleu D.; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 672–705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
26. Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O., Mikheyeva O.N., Mikhailiuk G.I., Lisyanskaya A.S., Mikaya N.A., Guseynov K.D., Bondarev N.E., Matveyeva N.S., Nekrasova E.A., Sidoruk A.A., Roman L.D., Manikhas G.M., Belyaev A.M., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Ilyanov E.N. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(8): 1498–1506. doi: 10.1097/IGC.0000000000001352.
27. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О., Котив Х.Б., Яковлева М.Г., Михеева О.Н., Михайлюк Г.И., Лисянская А.С., Гусейнов К.Д., Некрасова Е.А., Смирнова О.А., Сидорук А.А., Бондарев Н.Э., Матвеева Н.С., Меукова И.Е., Микая Н.А., Петрик С.В., Маныхас Г.М., Проценко С.А., Берлев И.В., Беляев А.М., Ильянов Е.Н. Системная терапия распространенного рака яичников у носительниц мутации в гене BRCA1 – новые лечебные подходы: результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования. *Фарматека*. 2018; 7: 57–63. [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Kotiv Kh.B., Yakovleva M.G., Mikheeva O.N., Mikhailiuk G.I., Lisyanskaya A.S., Guseynov K.D., Nekrasova E.A., Smirnova O.A., Sidoruk A.A., Bondarev N.E., Matveyeva N.S., Meshkova I.E., Mikaya N.A., Petrik S.V., Manikhas G.M., Protsenko S.A., Berlev I.V., Belyaev A.M., Ilyanov E.N. Systemic therapy of advanced ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers – new treatment approaches: results of a prospective non-randomized multicenter study. *Pharmateka*. 2018; 7: 57–63. (in Russian)]. doi: 10.18565/pharmateka.2018.7.57-63.
28. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1329–33. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
29. Barnes D.R., Rookus M.A., McGuffog L., Leslie G., Mooij T.M., Dennis J., Mavaddat N., Adlard J., Ahmed M., Aittomäki K., Andrieu N., Andrulis I.L., Arnold N., Arun B.K., Azzollini J., Balmaña J., Barkardottir R.B., Barrowdale D., Benitez J., Berthet J., Bialkowska K., Blanco A.M., Blok M.J., Bonanni B., Boonen S.E., Borg A., Bozsis A., Bradbury A.R., Brennan P., Brewer C., Brunet J., Buys S.S., Caldés T., Caligo M.A., Campbell I., Christensen L.L., Chung W.K., Claes K.B.M., Colas C.; GEMO Study Collaborators; EMBRACE Collaborators, Collonge-Rame M.A., Cook J., Daly M.B., Davidson R., de la Hoya M., de Putter R., Delnatte C., Devilee P., Diez O., Ding Y.C., Domchek S.M., Dorfing C.M., Dumont M., Eeles R., Ejlertsen B., Engel C., Evans D.G., Faivre L., Foretova L., Fostira F., Friedlander M., Friedman E., Frost D., Ganz P.A., Garber J., Gehrig A., Gerdes A.M., Gesta P., Giraud S., Glendon G., Godwin A.K., Goldgar D.E., González-Neira A., Greene M.H., Gschwanter-Kaulich D., Hahnen E., Hamann U., Hanson H., Hentschel J., Hogervorst F.B.L., Hoening M.J., Horvath J., Hu C., Hulick P.J., Ilyanov E.N.; kConFab Investigators; HEBON Investigators; GENEPSO Investigators, Isaacs C., Izatt L., Izquierdo A., Jakubowska A., James P.A., Janavicius R., John E.M., Joseph V., Karlan B.Y., Kast K., Koudijs M., Kruse T.A., Kwong A., Laitman Y., Lasset C., Lazaro C., Lester J., Lesueur F., Liljegren A., Loud J.T., Lubiński J., Mai P.L., Manoukian S., Mari V., Mebirouk N., Meijers-Heijboer H.E.J., Meindl A., Mensenkamp A.R., Miller A., Montagna M., Mouret-Fourme E., Mukherjee S., Mulligan A.M., Nathanson K.L., Neuhausen S.L., Nevanlinna H., Niederacher D., Nielsen F.C., Nikitina-Zake L., Noguès C., Olah E., Olopade O.I., Ong K.R., O'Shaughnessy-Kirwan A., Osorio A., Ott C.E., Papi L., Park S.K., Parsons M.T., Pedersen I.S., Peissel B., Peixoto A., Peterlongo P., Pfeiler G., Phillips K.A., Prazjendanc K., Pujana M.A., Radice P., Ramser J., Ramus S.J., Rantala J., Rennert G., Risch H.A., Robson M., Ronlund K., Salani R., Schuster H., Senter L., Shah P.D., Sharma P., Side L.E., Singer C.F., Slavin T.P., Soucy P., Southey M.C., Spurdle A.B., Steinemann D., Steinsnyder Z., Stoppa-Lyonnet D., Sutter C., Tan Y.Y., Teixeira M.R., Teo S.H., Thull D.L., Tischkowitz M., Tognazzo S., Toland A.E., Trainer A.H., Tung N., van Engelen K., van Rensburg E.J., Vega A., Vierstraete J., Wagner G., Walker L., Wang-Gohrke S., Wappenschmidt B., Weitzel J.N., Yadav S., Yang X., Yannoukakis D., Zimbalatti D., Offit K., Thomassen M., Couch F.J., Schmutzler R.K., Simard J., Easton D.F., Chenevix-Trench G., Antoniou A.C.; Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA and BRCA2. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med*. 2020; 22(10): 1653–66. doi: 10.1038/s41436-020-0862-x.
30. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet*. 2007; 44(7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
31. Nelson H.D., Pappas A., Cantor A., Haney E., Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for

the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322(7): 666–85. doi: 10.1001/jama.2019.8430.

32. McLaughlin J.R., Risch H.A., Lubinski J., Moller P., Ghadirian P., Lynch H., Karlan B., Fishman D., Rosen B., Neuhausen S.L., Offit K., Kauff N., Domchek S., Tung N., Friedman E., Foulkes W., Sun P., Narod S.A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007; 8(1): 26–34. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4.

33. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., Feroce I., Bonanni B., Radice P., Bernard L., Maisonneuve P., Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010; 46(12): 2275–84. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.

34. Welch P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(7): 705–13. doi: 10.1093/hmg/10.7.705.

35. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L., Rosen B., Maehle L., Ghadirian P., Cybulski C., Huzarski T., Eisen A., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Ainsworth P., Tung N., Lynch H.T., Neuhausen S., Metcalfe K.A., Thompson I., Murphy J., Sun P., Narod S.A. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15): 1547–53. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.

36. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Narod S.A., Van 't Veer L., Garber J.E., Evans G., Isaacs C., Daly M.B., Matloff E., Olopade O.I., Weber B.L.; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002; 346(21): 1616–22. doi: 10.1056/NEJMoa012158.

37. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E., Scheuer L., Hensley M., Hudis C.A., Ellis N.A., Boyd J., Borgen P.I., Barakat R.R., Norton L., Castiel M., Nafa K., Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002; 346(21): 1609–15. doi: 10.1056/NEJMoa020119.

38. Kemel Y., Kauff N.D., Robson M.E., Goldfrank D.J., Wadsworth E., Diiorio J., Boyd T., Hudis C.A., Barakat R.R., Offit K. Four-year follow-up of outcomes following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 1013.

39. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E., Crotty T.P., Myers J.L., Arnold P.G., Petty P.M., Sellers T.A., Johnson J.L., McDonnell S.K., Frost M.H., Jenkins R.B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 77–84. doi: 10.1056/NEJM199901143400201.

40. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L., Frost M.H., Grant C.S., Donohue J.H., Woods J.E., McDonnell S.K., Vockley C.W., Deffenbaugh A., Couch F.J., Jenkins R.B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(21): 1633–7. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633.

41. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005; 4(3): 233–7. doi: 10.1007/s10689-004-5811-3.

42. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А., Пикунов Д.Ю., Поляков А.В. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика*. 2017; 16(2): 11–8. [Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Semenov D.A., Pikanov D.Y., Polyakov A.V. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017; 16(2): 11–8. (in Russian)].

43. Idos G., Valle L. Lynch Syndrome [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> [cited 2021 Aug 21].

44. Stoffel E., Mukherjee B., Raymond V.M., Tayob N., Kastrinos F., Sparr J., Wang F., Bandipalliam P., Syngal S., Gruber S.B. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2009; 137(5): 1621–7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.039.

45. Barrow E., Robinson L., Alduaij W., Shenton A., Clancy T., Laloo F., Hill J., Evans D.G. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009; 75(2): 141–9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x.

46. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M., Guimbaud R., Buecher B., Bignon Y.J., Caron O., Colas C., Noguès C., Lejeune-Dumoulin S., Olivier-Faivre L., Polycarpe-Osaer F., Nguyen T.D., Desseigne F., Saurin J.C., Berthet P., Leroux D., Duffour J., Manouvrier S., Frébourg T., Sobol H., Lasset C., Bonaïti-Pellié C.; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011; 305(22): 2304–10. doi: 10.1001/jama.2011.743.

47. Watson P., Vasen H.F.A., Mecklin J.P., Bernstein I., Aarnio M., Järvinen H.J., Myrhaøj T., Stunde L., Wijnen J.T., Lynch H.T. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008; 123(2): 444–9. doi: 10.1002/ijc.23508.

48. Bartosch C., Clarke B., Bosse T. Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). *Pathology*. 2018; 50(2): 222–37. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.010.

49. Lu K.H., Dinh M., Kohlmann W., Watson P., Green J., Syngal S., Bandipalliam P., Chen L.M., Allen B., Conrad P., Terdiman J., Sun C., Daniels M., Burke T., Gershenson D.M., Lynch H., Lynch P., Broaddus R.R. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(3): 569–74. doi: 10.1097/01.AOG.0000154885.44002.ae.

50. Helder-Woolderink J.M., Blok E.A., Vasen H.F., Hollema H., Mourits M.J., De Bock G.H. Ovarian cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016; 55: 65–73. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.005.

51. Pal T., Permut-Wey J., Kumar A., Sellers T.A. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(21): 6847–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1387.

52. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275506>. [cited 2021 Aug 20].

53. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Iyevleva A.G., Kornilov A.V., Suspitsin E.N., Kuligina E.S., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N., Sokolova T.N., Sokolenko A.P., Togo A.V., Imyanitov E.N. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *Eur J Med Genet*. 2020; 63(3): 103753. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103753.

54. Auranen A., Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90(5): 437–44. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01091.x.

55. Järvinen H.J., Renkonen-Sinisalo L., Aktán-Collán K., Peltomäki P., Aaltonen L.A., Mecklin J.P. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009; 27(28): 4793–7. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7784.

56. Stuckless S., Green J., Dawson L., Barrett B., Woods M.O., Dicks E., Parfrey P.S. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet*. 2013; 83(4): 359–64. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01929.x.

57. Ramus S.J., Song H., Dicks E., Tyrer J.P., Rosenthal A.N., Intermaggio M.P., Fraser L., Gentry-Maharaj A., Hayward J., Philpott S., Anderson C., Edlund C.K., Conti D., Harrington P., Barrowdale D., Bowtell D.D., Alsop K., Mitchell G.; AOCSS Study Group, Cicek M.S., Cunningham J.M., Fridley B.L., Alsop J., Jimenez-Linan M., Poblete S., Lele S., Stucheston-Campbell L., Moysich K.B., Sieh W., McGuire V., Lester J., Bogdanova N., Dürst M., Hillemanns P.; Ovarian Cancer Association Consortium, Odunsi K., Whittemore A.S., Karlan B.Y., Dörk T., Goode E.L., Menon U., Jacobs I.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D., Gayther S.A. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(11). doi: 10.1093/jnci/djv214.

58. Rafnar T., Gudbjartsson D.F., Sulem P., Jonasdottir A., Sigurdsson A., Jonasdottir A., Besenbacher S., Lundin P., Stacey S.N., Gudmundsson J., Magnusson O.T., le Roux L., Orlygsson G., Helgadóttir H.T., Johannsdóttir H., Gylfason A., Tryggvadóttir L., Jonasson J.G., de Juan A., Ortega E., Ramon-Cajal J.M., Garcia-Prats M.D., Mayordomo C., Panadero A., Rivera F., Aben K.K., van Altena A.M., Massuger L.F., Aavikko M., Kujala P.M., Staff S., Aaltonen L.A., Olafsdóttir K., Björnsson J., Kong A., Salvarsdóttir A., Saemundsson H., Olafsson H., Aittomäki K.R., Gulcher J., Masson G., Kiemenev L.A., Mayordomo J.I., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet*. 2011; 43(11): 1104–7. doi: 10.1038/ng.955.

59. Norquist B.M., Harrell M.I., Brady M.F., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S., Bernards S.S., Casadei S., Yi Q., Burger R.A., Chan J.K., Davidson S.A., Mannel R.S., DiSilvestro P.A., Lankes H.A., Ramirez N.C., King M.C., Swisher E.M., Birrer M.J. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016; 2(4): 482–90. doi: 10.1001/jamaonc.2015.5495.

60. Tung N., Domchek S.M., Stadler Z., Nathanson K.L., Couch F., Garber J.E., Offit K., Robson M.E. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(9): 581–8. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90.

61. Easton D.F., Lesueur F., Decker B., Michailidou K., Li J., Allen J., Luccarini C., Pooley K.A., Shah M., Bolla M.K., Wang Q., Dennis J., Ahmad J., Thompson E.R., Damiola F., Pertesi M., Voegelé C., Mebirouk N., Robinot N., Durand G., Forey N., Luben R.N., Ahmed S., Aittomäki K., Anton-Culver H., Arndt V.; Australian Ovarian Cancer Study Group, Baynes C., Beckman M.W., Benitez J., Van Den Berg D., Blot W.J., Bogdanova N.V., Bojesen S.E., Brenner H., Chang-Claude J., Chia K.S., Choi J.Y., Conroy D.M., Cox A., Cross S.S., Czene K., Darabi H., Devilee P., Eriksson M., Fasching P.A., Figueroa J., Flyger H., Fostira F., Garcia-Closas M., Giles G.G., Glendon G., González-Neira A., Guénel P., Haiman C.A., Hall P., Hart S.N., Hartman M., Hoening M.J., Hsiung C.N., Ito H., Jakubowska A.,

- James P.A., John E.M., Johnson N., Jones M., Kabisch M., Kang D.; kConFab Investigators, Kosma V.M., Kristensen V., Lambrechts D., Li N.; Lifepool Investigators, Lindblom A., Long J., Lophatananon A., Lubinski J., Mannermaa A., Manoukian S., Margolin S., Matsuo K., Meindl A., Mitchell G., Muir K.; NBCS Investigators, Nevelsteen I., van den Otterland A., Peterlongo P., Phuah S.Y., Pylkäs K., Rowley S.M., Sangrajrang S., Schmutzler R.K., Shen C.Y., Shu X.O., Southey M.C., Surowy H., Swerdlow A., Teo S.H., Tollenaar R.A., Tomlinson I., Torres D., Truong T., Vachon C., Verhoef S., Wong-Brown M., Zheng W., Zheng Y., Nevanlinna H., Scott R.J., Andrulis I.L., Wu A.H., Hopper J.L., Couch F.J., Winqvist R., Burwinkel B., Sawyer E.J., Schmidt M.K., Rudolph A., Dörk T., Brauch H., Hamann U., Neuhausen S.L., Milne R.L., Fletcher O., Pharoah P.D., Campbell I.G., Dunning A.M., Le Calvez-Kelm F., Goldgar D.E., Tavtigian S.V., Chenevix-Trench G. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet*. 2016; 53(5): 298–309. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103529.
62. Lilyquist J., LaDuca H., Polley E., Davis B.T., Shimelis H., Hu C., Hart S.N., Dolinsky J.S., Couch F.J., Goldgar D.E. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol*. 2017; 147(2): 375–80. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.030.
63. Kurian A.W., Hughes E., Handorf E.A., Gutin A., Allen B., Hartman A.R., Hall M.J. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precis Oncol*. 2017; 1: 1–12. doi: 10.1200/PO.16.00066.
64. Song H., Dicks E., Ramus S.J., Tyrer J.P., Intermaggio M.P., Hayward J., Edlund C.K., Conti D., Harrington P., Fraser L., Philpott S., Anderson C., Rosenthal A., Gentry-Maharaj A., Bowtell D.D., Alsop K., Cicek M.S., Cunningham J.M., Fridley B.L., Alsop J., Jimenez-Linan M., Høgdall E., Høgdall C.K., Jensen A., Kjaer S.K., Lubiński J., Huzarski T., Jakubowska A., Gronwald J., Poblete S., Lele S., Sucheston-Campbell L., Moysich K.B., Odunsi K., Goode E.L., Menon U., Jacobs I.J., Gayther S.A., Pharoah P.D. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2901–7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2408.
65. Blackford A.N., Jackson S.P. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell*. 2017; 66(6): 801–17. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.015.
66. Bakkenist C.J., Kastan M.B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature*. 2003; 421(6922): 499–506. doi: 10.1038/nature01368.
67. Ciccio A., Elledge S.J. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell*. 2010; 40(2): 179–204. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.019.
68. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B., Sumer S.O., Sun Y., Jacobsen A., Sinha R., Larsson E., Cerami E., Sander C., Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013; 6(269). doi: 10.1126/scisignal.2004088.
69. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U., Gross B.E., Sumer S.O., Aksoy B.A., Jacobsen A., Byrne C.J., Heuer M.L., Larsson E., Antipin Y., Reva B., Goldberg A.P., Sander C., Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov*. 2012; 2(5): 401–4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
70. Choi M., Kipps T., Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther*. 2016; 15(8): 1781–91. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945.
71. Marabelli M., Cheng S.C., Parmigiani G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol*. 2016; 40(5): 425–31. doi: 10.1002/gepi.21971.
72. Harter P., Hauke J., Heitz F., Reuss A., Kommos S., Marmé F., Heimbach A., Prieske K., Richters L., Burges A., Neidhardt G., de Gregorio N., El-Balat A., Hilpert F., Meier W., Kimmig R., Kast K., Seholi J., Baumann K., Jackisch C., Park-Simon T.W., Hanker L., Kröber S., Pfisterer J., Gevensleben H., Schmelzer A., Dietrich D., Neuhöfner T., Krockenberger M., Brucker S.Y., Nürnberg P., Thiele H., Altmüller J., Lamla J., Elser G., du Bois A., Hahnen E., Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017; 12(10). doi: 10.1371/journal.pone.0186043.
73. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., Thornton A., Norquist B.M., Casadei S., Nord A.S., Agnew K.J., Gregori N.D., Scroggins S., Garcia R.L., King M.C., Swisher E.M. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(3): 764–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.
74. Lu H.M., Li S., Black M.H., Lee S., Hoiness R., Wu S., Mu W., Huether R., Chen J., Sridhar S., Tian Y., McFarland R., Dolinsky J., Tippin Davis B., Mexal S., Dunlop C., Elliott A. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol*. 2019; 5(1): 51–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.
75. Carter N.J., Marshall M.L., Susswein L.R., Zorn K.K., Hiraki S., Arvai K.J., Torene R.L., McGill A.K., Yackowski L., Murphy P.D., Xu Z., Solomon B.D., Klein R.T., Hruska K.S. Germline pathogenic variants identified in women with ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2018; 151(3): 481–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.030.
76. Kotsopoulos J., Sopi V., Rosen B., Fan I., McLaughlin J.R., Risch H., Sun P., Narod S.A., Akbari M.R. Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Fam Cancer*. 2017; 16(1): 29–34. doi: 10.1007/s10689-016-9919-z.
77. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., Lee A., Subramanian D., De Leener K., Fostira F., Tomiak E., Neuhausen S.L., Teo Z.L., Khan S., Aittomäki K., Moilanen J.S., Turnbull C., Seal S., Mannermaa A., Kallioniemi A., Lindeman G.J., Buys S.S., Andrulis I.L., Radice P., Tondini C., Manoukian S., Toland A.E., Miron P., Weitzel J.N., Domchek S.M., Poppe B., Claes K.B., Yannoukakos D., Concannon P., Bernstein J.L., James P.A., Easton D.F., Goldgar D.E., Hopper J.L., Rahman N., Peterlongo P., Nevanlinna H., King M.C., Couch F.J., Southey M.C., Winqvist R., Foulkes W.D., Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014; 371(6): 497–506. doi: 10.1056/NEJMoa1400382.
78. Spoto C.P.E., Gullo I., Carneiro F., Montgomery E.A., Brosens L.A.A. Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors: An algorithm for genetic testing. *Semin Diagn Pathol*. 2018; 35(3): 170–83. doi: 10.1053/j.semdp.2018.01.004.
79. Tiwari A.K., Roy H.K., Lynch H.T. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM*. 2016; 109(3): 151–8. doi: 10.1093/qjmed/hcv137.
80. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., Olschwang S., Boardman L.A., Gille J.J., Keller J.J., Westerman A.M., Scott R.J., Lim W., Trimbath J.D., Giardiello F.M., Gruber S.B., Offerhaus G.J., de Rooij F.W., Wilson J.H., Hansmann A., Möslin G., Royer-Pokora B., Vogel T., Phillips R.K., Spigelman A.D., Houlston R.S. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(10): 3209–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.

Поступила/Received 29.08.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 08.04.2022

Принята к публикации/Accepted 29.04.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котив Христина Богдановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. SPIN-код: 3049-8250. Author ID (Scopus): 57193895371. ORCID: 0000-0002-0486-2404.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2661-9106. Author ID (Scopus): 36010503000. ORCID: 0000-0003-1719-7498.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический меди-

динский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): G-3123-2013. Author ID (Scopus): 7004209770. ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 6603322008.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Котив Христина Богдановна: дизайн статьи, составление черновика рукописи.

Городнова Татьяна Васильевна: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи.

Соколенко Анна Петровна: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи.

Берлев Игорь Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Имянитов Евгений Наумович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №21-75-30015.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Khristina B. Kotiv, MD, PhD, Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. Author ID (Scopus): 57193895371. ORCID: 0000-0002-0486-2404.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 36010503000. ORCID: 0000-0003-1719-7498.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Researcher of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Assistant Professor of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): G-3123-2013. Author ID (Scopus): 7004209770. ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Igor V. Berlev, MD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6603322008.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Tumor Biology, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTION

Khristina B. Kotiv: study design, drafting of the manuscript.

Tatiana V. Gorodnova: study conception, drafting of the manuscript.

Anna P. Sokolenko: study conception, drafting of the manuscript.

Igor V. Berlev: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Evgeny N. Imyanitov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-75-30015.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Гервас П.А., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В.* Монотерапия ниволумабом у больных метастатическим колоректальным раком: современные подходы к оценке ответа опухоли. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(5): 135–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-135-141

For citation: *Babyshkina N.N., Dronova T.A., Gervas P.A., Popova N.O., Dobrodeev A. Yu., Kostromitskiy D.N., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V.* Nivolumab monotherapy in metastatic colorectal cancer: current approaches to response evaluation. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(5): 135–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-135-141

NIVOLUMAB MONOTHERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: CURRENT APPROACHES TO RESPONSE EVALUATION

**N.N. Babyshkina^{1,2}, T.A. Dronova¹, P.A. Gervas¹, N.O. Popova¹,
A.Yu. Dobrodeev¹, D.N. Kostromitskiy¹, S.G. Afanasyev¹, V.E. Goldberg¹,
N.V. Cherdyntseva¹**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: nbabyshkina@mail.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Aim of the study: a systematic analysis of the modern literature data on the nivolumab monotherapy efficacy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). **Material and Methods.** The review summarizes the results of clinical studies of the nivolumab efficacy in patients with mCRC between 2012 and 2022. The current approaches to assessing the tumor response in patients treated with immune checkpoint inhibitors are considered, including response patterns and criteria. **Results.** Data analysis showed that the use of nivolumab in mCRC patients had significant clinical benefits. Nivolumab monotherapy was shown to improve survival in patients with high microsatellite instability (MSI) or deficiencies in mismatch repair (dMMR) that progressed during standard chemotherapy. Numerous clinical studies indicate the atypical response to nivolumab. Traditional response criteria, such as RECIST do not always adequately assess the therapeutic efficacy of nivolumab in patients with mCRC. **Conclusion.** To improve the efficacy of mCRC treatment, standardized approaches based on the proposed specific criteria for response to immunotherapy, including immune related RECIST, immune RECIST, and immune-modified RECIST must be developed.

Key words: metastatic colorectal cancer, nivolumab, RECIST, atypical response patterns.

МОНОТЕРАПИЯ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ОТВЕТА ОПУХОЛИ

**Н.Н. Бабышкина^{1,2}, Т.А. Дронова¹, П.А. Гервас¹, Н.О. Попова¹,
А.Ю. Добродеев¹, Д.Н. Костромицкий¹, С.Г. Афанасьев¹, В.Е. Гольдберг¹,
Н.В. Чердынцева¹**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

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

E-mail: nbabyshkina@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 22²

Аннотация

Цель исследования – систематический анализ данных современной литературы об эффективности применения ниволумаба в монорежиме у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). **Материал и методы.** В обзор включены данные клинических исследований за период с 2012 по 2022 г., оценивающих эффективность лечения ниволумабом у больных мКРР. Рассмотрены текущие подходы к оценке опухолевого ответа, включая характер иммунного ответа и критерии ответа. **Результаты.** Анализ литературы показал, что применение ниволумаба при мКРР имеет значимые клинические преимущества. Продемонстрировано, что монотерапия ниволумабом улучшает показатели выживаемости у пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI) или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), которые прогрессировали на фоне стандартной химиотерапии. Многочисленные клинические исследования указывают на развитие атипичных реакций ответа на ниволумаб. Традиционные критерии ответа, такие как RECIST, не всегда адекватно оценивают терапевтическую эффективность ниволумаба у пациентов с мКРР. **Заключение.** Для повышения эффективности лечения мКРР необходима разработка стандартизированных подходов, основанных на предложенных специфических критериях ответа на иммунотерапию, включая иммунологический RECIST, иммунный RECIST и иммуномодифицированный RECIST.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, ниволумаб, RECIST, атипичный характер ответа.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the leading cause of cancer-related death, both worldwide and in the Russian Federation [1–2]. The metastatic CRC (mCRC) represents approximately 30–50 % of all initially detected disease cases [3, 4]. Current treatment strategies of CRC are based on a multimodal approach, including chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy, which allow selection of the optimal individualized treatment.

According to the ESMO, NCCN recommendations, as well as the Ministry of Health of the Russian Federation guidance, screening for high microsatellite instability (MSI) and deficiencies in mismatch repair (dMMR) is recommended to all mCRC patients for prediction of clinical benefit from immunotherapy. Currently, three immune checkpoint inhibitors, such as ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab are approved for use in MSI-high and dMMR advanced CRC patients [5–7]. It was demonstrated that nivolumab improved objective response rate and progression-free survival with a manageable safety profile compared to standard therapy for melanoma, renal cell carcinoma, and non-small cell lung cancer [8–10]. Further studies have confirmed that nivolumab provides a durable response and disease control in pre-treated mCRC patients, including patients with dMMR/MSI-high tumor [11–13]. In this review, we summarize the clinical aspects of nivolumab administration, mainly focusing on tumor response patterns in mCRC patients and current approaches to its assessing.

Nivolumab action and safety

Nivolumab has been developed in research collaboration between Ono Pharmaceutical and Medarex Company with the originally name MDX-1106/ONO-4538, This is a human IgG4 monoclonal antibody that contains a hinge region mutation (S228P),

which reduces Fc exchange with IgG4 molecules to improve stability and reduce therapeutic variability [14]. Nivolumab blocks the interaction between the programmed cell death 1 (PD-1) receptor and PD-L1/PD-L2 ligands. Inhibition of PD-1 and its ligands promotes the reactivation of tumor-specific T-lymphocytes and following prolongation of their antitumor effect [15]. Pharmacokinetic studies have suggested that nivolumab has linear pharmacokinetics with a dose-proportional increase in the maximum concentration and area under the concentration-time curve. The time to peak plasma nivolumab concentration ranges between 1–4 hours [14]. In August 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) approved nivolumab for the treatment of patients with dMMR/MSI-high mCRC that had progressed following chemotherapy. Nivolumab is administered at dose 240 mg as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

In more than 20 % of patients receiving nivolumab as monotherapy, the most common observed adverse reactions are fatigue, rash, musculoskeletal pain, pruritus, diarrhea, nausea, asthenia, cough, dyspnea, constipation, decreased appetite, back pain, arthralgia, upper respiratory tract infection, and pyrexia. The main side effects of nivolumab monotherapy leading to discontinuation of treatment are diarrhea or colitis grade 4, pneumonitis grade 3 or 4, AST or ALT >5 times ULN or total bilirubin >3 times ULN, hypophysitis grade 4, adrenal insufficiency 3 or 4 grade 4 hyperglycemia, serum creatinine >6 times ULN, grade 4 rash or confirmed Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, immune-mediated encephalitis, recurrent grade 3 adverse reactions, life-threatening or adverse reactions 4 grade, need for ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent for >12 weeks, and persistent grade 2 or 3 adverse reactions lasting ≥ 12 weeks. No specific for mCRC side effects have been identified [16].

Response patterns and criteria

RECIST assessment

Radiologic response evaluation using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST V.1.1) with assessments of complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD) remains the standard option in routine clinical practice. Complete response to nivolumab persisting for 21 months in a 67-year-old male with CRC with metastases in intra-abdominal lymph nodes was reported for the first time in 2010 [14]. In a subsequent multicenter phase 1 trial, nivolumab did not show clinical activity in mCRC patients [17]. However, one prolonged (for ≥ 6 months) partial response to nivolumab in a CRC patient was observed at a single-center, open label Japanese study [13]. In addition, two complete responses and seven partial responses in patients with treatment-refractory metastatic anal cancer were reported in a multicentre, phase 2 trials from ten USA academic centers. Among nine responders, seven patients had a durable response with a median duration of response of 5.8 months [12]. With the evidence for the heterogeneous nature of cancer; it has become clear that PD-1/PDL-1 targeting could be effective in selected cohort of patients. This was confirmed by CheckMate 142 multicentre phase 2 study that nivolumab had encouraging efficacy in patients with dMMR/MSI-high mCRC [11]. According to his assessment, the objective response rate was achieved in 23 patients (31.1 %) and disease control for ≥ 12 weeks was observed in 51 patients (68.9 %). In addition, few reports have been demonstrated cases with a complete clinical response to nivolumab, including a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma [18] and a patient with gastric cancer [19].

Atypical response patterns

Recently, new atypical response patterns have been described in patients treated with immune checkpoint inhibitors that are not seen with chemotherapy and targeted therapy. These include the durable response, pseudoprogression, hyperprogression, and dissociated response [20–21].

Durable response is defined as a treatment response for an extended time even after stopping medication. To date, only one durable response to nivolumab (longer than 36 months) has been reported in a 71-year-old male with MSI-high mCRC [22]. The same response to nivolumab (range 8.07+–48.0+) was described in patients with metastatic papillary renal cell carcinoma [23], metastatic HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma [24] and metastatic melanoma [25]. However, no durable response criteria have been developed to date.

The phenomenon of pseudoprogression was described for first time in advanced melanoma patients treated with pembrolizumab [26]. It has been identified as tumor shrinkage after an initial increase in tumor burden or the appearance of new lesions [27]. Pseudo-

progression represents a rare response type. One study reported no pseudoprogression in patients subgroup with MSI-high mCRC treated with anti-PD-1 antibody [28]. Chae et al. demonstrated a pseudoprogression during combinational treatment of PD-L1 inhibitor and OX40 agonist in MSI-high metastatic colorectal adenocarcinoma patient who experienced initial increase in size and number of tumor lesions with subsequent tumor regression. An extraordinary scale of pseudoprogression with 163 % tumor growth from baseline was reported [29]. It has been recently shown that pseudoprogression occurs in 10 % of patients with dMMR/MSI-high mCRC treated with immune checkpoint inhibitors, including nivolumab monotherapy. Pseudoprogression is more frequently observed in patients treated with anti-PD1 monotherapy than in those receiving combination of anti-PD1 and anti-CTLA-4. In addition, 8 of the 12 patients with an initial pseudoprogression achieved an objective response (five partial responses and three complete responses) and had favorable outcomes [30].

Hyperprogression response is characterized by rapid tumor progression, which often leads to unfavorable outcome. The concept of hyperprogression remains controversial since there is no substantiated evidence of its occurrence under therapy with immune checkpoint inhibitors. In addition, assessment criteria of hyperprogression based on tumor growth kinetics are highly heterogeneous [20]. However, some case reports on hyperprogression under pembrolizumab have been documented in the literature, particularly in patients with metastatic MSI-high/dMMR CRC [31–33], and advanced colon cancer with Lynch syndrome [34]. With regard to nivolumab, one case of a dMMR gastrointestinal cancer patient who experienced hyperprogressive disease following its administration was presented. In this case report, 1.5 month after starting nivolumab (one dose of nivolumab), the patient experienced rapid metastatic progression in the lungs and lymph nodes and patient died of respiratory failure [35].

A dissociated response is observed when some lesions shrink and existing lesions enlarge or new lesions appear. This term is not well-established; terms such as mixed or heterogeneous response are used to define this response. Various types of dissociated response under nivolumab were described in patients with advanced cancers [21, 22, 36–39]. There are no reported cases of this response type in patients with metastatic MSI-high/dMMR CRC. However, we have our experience of observing a dissociated response in a patient with MSI-high metastatic colorectal cancer after 8 months of treatment with nivolumab with reduced pulmonary nodules and concomitant para-aortic lymph node involvement.

Immune-related response criteria

To better characterize the atypical response patterns, different immune-related response criteria based

on new approaches to PR and PD evaluation were developed. Immune-related response criteria (irRC) have become the first tool to use a bi-dimensional measurement of tumor lesions, when new lesions are not considered as PD and incorporated into the sum of measurements of the total tumor burden. This criterion requires the confirmation of progression at least 4 weeks after initial assessment [40]. Subsequently, irRC became the background of RECIST-based immune criteria (ir-RECIST). In fact, ir-RECIST uses the same scores as RECIST V.1.1. According to ir-RECIST, the definition of complete response is disappearance of all lesions, partial response defined as >30 % reduction tumor burden from baseline, absence of both CR and PD are stable disease, and progression is a 20 % increase in total measurable tumor mass from a nadir of at least 5 mm, progression of non-target lesions or the appearance of a new lesion, which must also be confirmed at least 4 weeks and up to 12 weeks after initial assessment [41]. The next step was the approval of a modified immune RECIST criterion (iRECIST), with new responses terminology for CR (iCR), SD (iSD), PR (iPR), and unconfirmed PD (iUPD) or confirmed PD (iCPD). In addition, new lesions assessed as per RECIST V.1.1 but recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline) [42]. Finally,

the next modification of immune-modified RECIST (imRECIST) compared to RECIST V.1.1 included allowance for best overall response after progressive disease and changes in PD definitions per new lesions and non-target lesions. imRECIST progression-free survival did not count initial PD as an event if the subsequent scan showed disease control [43].

All new immune-related response criteria are actively used in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. However, none of these has been adapted for routine clinical practice.

Conclusion and future perspectives

Nivolumab monotherapy in metastatic colorectal cancer was shown to provide clinical benefit and improves survival in patients with dMMR/MSI-high mCRC who progressed after receiving a standard chemotherapy. Numerous clinical studies suggest that nivolumab may lead to atypical response patterns. Traditional response criteria such as RECIST may not always adequately assess the therapeutic efficacy of nivolumab in patients with metastatic colorectal cancer. To improve the management of mCRC, it is important to develop standardized approaches based on the proposed specific criteria for response to immunotherapy, including immune related RECIST, immune RECIST and immune-modified RECIST.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
3. Aparicio J, Esposito F, Serrano S, Falco E, Escudero P, Ruiz-Casado A, Manzano H, Fernandez-Montes A. Metastatic colorectal cancer. First line therapy for unresectable disease. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 3889. doi: 10.3390/jcm9123889.
4. Одицова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Стивакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(4): 89–95. [*Oditsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95.
5. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Arain M.A., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S., Cooper H.S., Deming D., Farkas L., Garrido-Laguna I., Grem J.L., Gunn A., Hecht J.R., Hoffe S., Hubbard J., Hunt S., Johung K.L., Kirilcuk N., Krishnamurthi S., Messersmith W.A., Meyerhardt J., Miller E.D., Mulcahy M.F., Nurkin S., Overman M.J., Parikh A., Patel H., Pedersen K., Saltz L., Schneider C., Shibata D., Skibber J.M., Sofocleous C.T., Stoffel E.M., Stotsky-Himelfarb E., Willlett C.G., Gregory K.M., Gurski L.A. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2002; 19(3): 329–59. doi: 10.6004/jnccn.2021.0012.
6. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Kohne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Osterlund P., Oyew W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taieb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.

7. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. МКБ 10: C18, C19. 2020. [*Cancer of the colon and rectosigmoid. ICD 10: C18, C19.* 2020. (in Russian)].
8. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H., Brahmer J.R., Lawrence D.P., Atkins M.B., Powderly J.D., Leming P.D., Lipson E.J., Puzanov I., Smith D.C., Taube J.M., Wigginton J.M., Kollia G.D., Gupta A., Pardoll D.M., Sosman J.A., Hodi F.S. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32(10): 1020–30. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
9. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tsykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gaurer T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
10. Bristol-Myers Squibb (2014) Phase 2 objective response rate and survival data for Opdivo (nivolumab) in heavily pre-treated advanced squamous cell non-small cell lung cancer. To be presented at the 2014 Chicago multidisciplinary symposium on thoracic oncology [Internet]. Bristol-Myers Squibb Company; 2014. URL: <https://news.bms.com/news/details/2014/Phase-2-Objective-Response-Rate-and-Survival-Data-for-Opdivo-nivolumab-in-Heavily-Pre-treated-Advanced-Squamous-Cell-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-to-be-Presented-at-the-2014-Chicago-Multidisciplinary-Symposium-on-Thoracic-Oncology/default.aspx>. [cited 2022 June 25].
11. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., Lonardi S., Lenz H.J., Morse M.A., Desai J., Hill A., Axelson M., Moss R.A., Goldberg M.V., Cao Z.A., Ledeine J.M., Maglinte G.A., Kopetz S., Andre T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multi-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182–91. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
12. Morris V.K., Salem M.E., Nimeiri H., Iqbal S., Singh P., Ciombor K., Polite B., Deming D., Chan E., Wade J.L., Xiao L., Bekaii-Saab T., Vence L., Blando J., Mahvash A., Foo W.C., Ohaji C., Pasia M., Bland G., Ohinata A., Rogers J., Mehdizadeh A., Banks K., Lanman R., Wolff R.A., Streicher H., Allison J., Sharma P., Eng C. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(4): 446–53. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30104-3.

13. Yamamoto N., Nokihara H., Yamada Y., Shibata T., Tamura Y., Seki Y., Honda K., Tanabe Y., Wakui H., Tamura T. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017; 35(2): 207–16. doi: 10.1007/s10637-016-0411-2.
14. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H., Stankevich E., Pons A., Salay T.M., McMiller T.L., Gillson M.M., Wang C., Selby M., Taube J.M., Anders R., Chen L., Korman A.J., Pardoll D.M., Lowy I., Topalian S.L. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010; 28(19): 3167–75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
15. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(19): 12293–7. doi: 10.1073/pnas.192461099.
16. FDA grants nivolumab accelerated approval for MSI-H or dMMR colorectal cancer [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2017. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm569366.htm>. [cited 2022 Jun 29].
17. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P., Drake C.G., Camacho L.H., Kauh J., Odunsi K., Pitoti H.C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K., Chen S., Salay T.M., Alaparthi S., Grosso J.F., Korman A.J., Parker S.M., Agrawal S., Goldberg S.M., Pardoll D.M., Gupta A., Wigginton J.M. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26): 2455–65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
18. Mollica V., Di Nunno V., Corcioni B., Fiorentino M., Nobili E., Schiavina R., Golfieri R., Brunocilla E., Ardizzoni A., Massari F. A case of complete response to nivolumab after long-term progression-free survival with tyrosine kinase inhibitor. *Anticancer Drugs*. 2018; 29(9): 911–3. doi: 10.1097/CAD.0000000000000663.
19. Namikawa T., Ishida N., Tsuda S., Fujisawa K., Munekage E., Iwabu J., Munekage M., Uemura S., Tsujii S., Maeda H., Kitagawa H., Kobayashi M., Hanazaki K. Successful treatment of liver metastases arising from early gastric cancer achieved clinical complete response by nivolumab. *Surg Case Rep*. 2018; 4(1): 71. doi: 10.1186/s40792-018-0479-3.
20. Borcoman E., Kanjanapan Y., Champiat S., Kato S., Servois V., Kurzrock R., Goel S., Bedard P., Tournau C. Le. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019; 30(3): 385–96. doi: 10.1093/annonc/mdz003.
21. Tazdait M., Mezquita L., Lahmar J., Ferrara R., Bidault F., Ammari S., Baileyaquier C., Planchard D., Gazzah A., Soria G.C., Marabelle A., Besse B., Caramella C. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2018; 88: 38–47. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.017.
22. Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G., Wollner I., Taube J.M., Anders R.A., Xu H., Yao S., Pons A., Chen L., Pardoll D.M., Brahmer J.R., Topalian S.L. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(2): 462–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625.
23. Ruiz-Banobre J., Anido U., Abdulkader I., Antunez-Lopez J., Lopez-Lopez R., Garcia-Gonzalez J. Long-term response to nivolumab and acute renal failure in a patient with metastatic papillary renal cell carcinoma and a PD-L1 tumor expression increased with sunitinib therapy: a case report. *Front Oncol*. 2016; 6: 250. doi: 10.3389/fonc.2016.00250.
24. Locati L.D., Serafini M.S., Carezno A., Canevari S., Perrone F., Orlandi E., Delbue S., Cavalieri S., Berzeri G., Pichiecchio A., Licitra L.F., Marchioni E., De Cecco L. Complete response to nivolumab in recurrent/metastatic HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma patient after progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Front Oncol*. 2022; 11: 799453. doi: 10.3389/fonc.2021.799453.
25. Oprea A., Benas A., Havasi A., Gorzo A. Long term administration of nivolumab for metastatic melanoma: a case report. *Cureus*. 2022; 14(6). doi: 10.7759/cureus.26359.
26. Wolchok J.D., Hamid O., Ribas A., Robert C., Kefford R., Hwu W.-J., Weber J.S., Joshua A.M., Gangadhar T.C., Dronca R.S., Daud A., Patnaik A., Joseph R.W., Zarour M.H., Li N.X., Xue D., Ebbinghaus S., Kang S.P., Perrone A.M., Hodi F.S. A typical patterns of response in patients (pts) with metastatic melanoma treated with pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol*. 2015; 33(15): 3000. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3000.
27. Ferris R.L., Blumenschein G.Jr., Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Iglesias Docampo L.C., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tahara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Kopit J., Shaw J.W., Gillison M.L. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1856–67. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.
28. Parseghian C.M., Patana M., Bhosale P., Hess K.R., Shih Y.T., Kim B., Kopetz S., Overman M.J., Varadhachary G.R., Javle M., Naing A., Piha-Paul S., Hong D., Le H., Subbiah V., Pant S. Evaluating for pseudoprogression in colorectal and pancreatic tumors treated with immunotherapy. *J Immunother*. 2018; 41(6): 284–91. doi: 10.1097/CJI.0000000000000222.
29. Chae Y.K., Wang S., Nimeiri H., Kalyan A., Giles F.J. Pseudoprogression in microsatellite instability-high colorectal cancer during treatment with combination T cell mediated immunotherapy: a case report and literature review. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 57889–97. doi: 10.18632/oncotarget.18361.
30. Colle R., Radzik A., Cohen R., Pellat A., Lopez-Tabada D., Cachanado M., Duval A., Svrcek M., Menu Y., Andre T. Pseudoprogression in patients treated with immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2021; 144: 9–16. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.009.
31. Schuler A., Omlin A., Husarik D.B., Denecke B., Rothermundt C. Hyper- or pseudoprogression? A case report of MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Clin Case Rep*. 2021; 6.
32. Guarini C., Todisco A., Tucci M., Porta C., Mannavola F. Massive hyper-progression during anti-PD-1 immunotherapy in a young patient with metastatic mucinous adenocarcinoma of the right colon: a case report and literature review. *Precis Cancer Med*. 2021; 4: 30. doi: 10.21037/pcm-21-10.
33. Wang Z., Liu C., Bai Y., Zhao X., Cui L., Peng Z., Zhang X., Wang X., Zhao Z., Li J., Shen L. Redefine hyperprogressive disease during treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 761110. doi: 10.3389/fonc.2021.761110.
34. Chan K.H., Lakkasani S., Ramahi A., Shaaban H.S. Hyperprogressive disease in an advanced stage colon cancer patient on pembrolizumab: a case report. *Cureus*. 2020; 12(4). doi: 10.7759/cureus.7764.
35. Zhou W., Zhou Y., Yi C., Shu X., Wei G., Chen X., Shen X., Qiu M. Case report: immune and genomic characteristics associated with hyperprogression in a patient with metastatic deficient mismatch repair gastrointestinal cancer treated with anti-PD-1 antibody. *Front Immunol*. 2021; 12: 749204. doi: 10.3389/fimmu.2021.749204.
36. Napolitano M., Trudu L., Bertolini F. Unexpected response to nivolumab in a “Fast Progressor” head and neck cancer patient. *Case Rep Oncol*. 2019; 12(3): 709–14. doi: 10.1159/000502858.
37. Tozuka T., Kitazono S., Sakamoto H., Yoshida H., Amino Y., Uematsu S., Yoshizawa T., Hasegawa T., Uchibori K., Yanagitani N., Horike A., Horai T., Seike M., Gemma M., Nishio M. Dissociated responses at initial computed tomography evaluation is a good prognostic factor in non-small cell lung cancer patients treated with anti-programmed cell death-1/ligand 1 inhibitors. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 207. doi: 10.1186/s12885-020-6704-z.
38. Humbert O., Cadour N., Paquet M., Schiappa R., Poudenx M., Chardin D., Borchellini D., Benisvy D., Ouwrier M.J., Zwarthoed C., Schiazza A., Ilie M., Ghalloussi H., Koulibaly P.M., Darcourt J., Otto J. 18FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(5): 1158–67. doi: 10.1007/s00259-019-04573-4.
39. de Velasco G., Krajewski K.M., Albiges L., Awad M.M., Bellmunt J., Hodi F.S., Choueiri T.K. Radiologic heterogeneity in responses to anti-PD-1/PD-L1 therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4(1): 12–7. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0197.
40. Wolchok J.D., Hoos A., O’Day S., Weber J.S., Hamid O., Lebbé C., Maio M., Binder M., Bohnsack O., Nichol G., Humphrey R., Hodi F.S. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
41. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(14): 3936–43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895.
42. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., Ford R., Schwartz L.H., Mandrekar S., Lin N.U., Litière S., Dancy J., Chen A., Hodi F.S., Therasse P., Hoekstra O.S., Shankar L.K., Wolchok J.D., Ballinger M., Caramella C., de Vries E.G.E.; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 143–52. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019; 20(5): 242.
43. Hodi F.S., Ballinger M., Lyons B., Soria J.C., Nishino M., Tabernerero J., Powles T., Smith D., Hoos A., McKenna C., Beyer U., Rhee I., Fine G., Winslow N., Chen D.S., Wolchok J.D. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2018; 36(9): 850–8. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644.

Поступила/Received 30.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 20.10.2022

Принята к публикации/Accepted 25.10.2022

ABOUT THE AUTHORS

Nataliya N. Babyshkina, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: nbabyskhina@mail.ru. Author ID (Scopus): 26641099700. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Tatyana A. Dronova, MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6602971247. Researcher ID (WOS): R-5952-2016. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

Polina A. Gervas, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 13613767400. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Nataliya O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7201879486. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 24832974200. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

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). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005773126. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6603911744. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. ORCID: 0000-0003-1526-901.

AUTHOR CONTRIBUTION

Nataliya N. Babyshkina: study conception, literature review, writing of the manuscript.

Tatyana A. Dronova: data analysis, drafting of the manuscript.

Polina A. Gervas: data analysis, drafting of the manuscript.

Nataliya O. Popova: critical review and introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Alexey Yu. Dobrodeev: data analysis, drafting of the manuscript.

Dmitry N. Kostromitsky: data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: study conception.

Viktor E. Goldberg: study conception.

Nadezhda V. Cherdyntseva: study conception.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00212 dated May 13, 2022 "Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer".

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабышкина Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: nbabyskhina@mail.ru. SPIN-код: 2738-9275. Author ID (Scopus): 26641099700. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Дронова Татьяна Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3516-2517. Author ID (Scopus): 6602971247. Researcher ID (WOS): R-5952-2016. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Author ID (Scopus): 13613767400. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Попова Наталия 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. Author ID (Scopus): 7201879486. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

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). SPIN-код: 5510-4043. Author ID (Scopus): 24832974200. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

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.

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): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Author ID (Scopus): 7005773126. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Author ID (Scopus): 6603911744. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бабьшкина Наталия Николаевна: разработка концепции научной работы, поиск и анализ современных литературных данных, написание статьи.

Дронова Татьяна Анатольевна: поиск и анализ современных литературных данных, составление черновика статьи.

Гервас Полина Анатольевна: поиск и анализ современных литературных данных, составление черновика статьи.

Попова Наталия Олеговна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательной версии статьи.

Добродеев Алексей Юрьевич: поиск и анализ современных литературных данных, написание статьи.

Костромицкий Дмитрий Николаевич: поиск и анализ современных литературных данных, составление черновика статьи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: разработка концепции научной работы.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: разработка концепции научной работы.

Чердынцева Надежда Викторовна: разработка концепции научной работы.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бухаров А.В., Филоненко Е.В., Ерин Д.А., Державин В.А., Ядрина А.В., Шаталов А.М., Елхов Д.О., Алиев М.Д. Особенности ранней реабилитации онкологических пациентов после резекции длинных костей нижней конечности с эндопротезированием. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 142–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-142-148

For citation: Bukharov A.V., Filonenko E.V., Erin D.A., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Shatalov A.M., Elkhov D.O., Aliev M.D. Early rehabilitation of cancer patients after endoprosthetic reconstruction following resection of the lower extremity long bones. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 142–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-142-148

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ С ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ

А.В. Бухаров¹, Е.В. Филоненко¹, Д.А. Ерин¹, В.А. Державин¹, А.В. Ядрина¹,
А.М. Шаталов¹, Д.О. Елхов¹, М.Д. Алиев²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3. E-mail: ErinDmAl@yandex.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия²

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4²

Аннотация

Цель исследования – провести поиск в системах eLibrary, PubMed, ResearchGate и др. литературы, в которой рассматриваются прогностические факторы, сроки активизации пациентов и современные методики реабилитации онкологических пациентов после резекции длинных костей нижней конечности с эндопротезированием, и сделать ее обзор. **Материал и методы.** В обзор включены данные клинических исследований, опубликованные за последние 10 лет, в которых оценивались прогностические факторы, сроки активизации, реабилитационные программы онкологических пациентов, перенесших резекцию длинных костей нижней конечности с эндопротезированием, в зависимости от локализации эндопротеза, способа фиксации ножек эндопротеза, размера металлоконструкции и возраста больных. Проанализированы различные прогностические факторы, способствующие достижению максимального функционального результата прооперированной нижней конечности. **Результаты.** Представлены данные литературы, помогающие выбрать с учетом ряда факторов оптимальный вариант хирургического лечения, обеспечивающего наилучшее качество жизни в послеоперационном периоде, в том числе и ожидаемой продолжительности жизни пациента. **Заключение.** Необходимо продолжать научные исследования для определения оптимальных сроков активизации пациентов. Это приведет к оптимизации методик реабилитации и разработке новых алгоритмов по лечению пациентов, перенесших эндопротезирование костей нижней конечности по поводу опухоли.

Ключевые слова: опухоли длинных костей нижних конечностей, реабилитация, эндопротезирование, хирургическое лечение.

EARLY REHABILITATION OF CANCER PATIENTS AFTER ENDOPROSTHETIC RECONSTRUCTION FOLLOWING RESECTION OF THE LOWER EXTREMITY LONG BONES

A.V. Bukharov¹, E.V. Filonenko¹, D.A. Erin¹, V.A. Derzhavin¹, A.V. Yadrina¹,
A.M. Shatalov¹, D.O. Elkhov¹, M.D. Aliev²

Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹

3, 2nd Botkinsky Dr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: ErinDmAl@yandex.ru¹

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia²
4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia²

Abstract

Aim of the study: to conduct a systematic analysis of the data available in the modern literature, prognostic factors, and modern methods of rehabilitation of cancer patients after endoprosthetic reconstruction following resection of the lower extremity long bones. **Material and Methods.** We assessed reports of clinical trials published over the past 10 years, which evaluated prognostic factors, rehabilitation programs for cancer patients who underwent endoprosthetic reconstruction following resection of the lower extremity long bones, depending on the location and size of the implant and the age of the patient. The review also evaluated various prognostic factors that affected functional recovery following resection of the lower extremity long bones. **Results.** Findings that helped in choosing the best option for surgical treatment, thus providing the best quality of life in the postoperative period, were published. **Conclusion.** Further studies are needed to optimize rehabilitation techniques and develop new algorithms for the treatment of cancer patients who underwent endoprosthetic reconstruction following resection of the lower extremity long bones.

Key words: tumors of the long bones of the lower extremities, rehabilitation, endoprosthetic reconstruction, surgical treatment.

Введение

Злокачественные опухоли костей имеют различную морфологическую структуру. Первичные остеогенные саркомы, по данным реестра злокачественных новообразований в России, составляют 1,03 случая на 100 тыс. населения, что в целом соответствует мировой статистике [1]. Большую часть опухолевого поражения скелета составляют метастазы, при этом частота поражения костей нижних конечностей достигает 10–25 %.

Основным методом лечения опухолей костей является хирургический. В настоящее время при поражении длинных костей нижней конечности предпочтение отдается органосохраняющим операциям, целью которых является не только радикальное удаление опухоли, но и получение наилучших функциональных результатов, обеспечивающих поддержание качества жизни без ущерба для общей и безрецидивной выживаемости. Наиболее распространенным реконструктивным методом является эндопротезирование резецированного участка кости, реже применяются различные виды остеосинтеза [2]. Каждый метод реконструкции имеет свои преимущества и недостатки. Выбор типа реконструкции зависит от множества факторов: анатомического расположения опухоли, состояния костной ткани, возраста пациента, прогнозируемой продолжительности жизни и др. Кроме того, тип реконструкции может быть основан на предпо-

чтениях и опыте оперирующего хирурга, а также технических возможностях лечебного учреждения. В нашей клинике выполняется эндопротезирование резецированного участка длинной кости с цементной или бесцементной фиксацией ножек эндопротеза. Выбор метода фиксации основан на размере эндопротеза, состоянии реципиентной кости, локализации дефекта, поскольку каждый вариант имеет свои преимущества и недостатки. От метода фиксации зависят сроки активизации и реабилитации. Для достижения хороших функциональных результатов после эндопротезирования необходимо проводить комплексную послеоперационную реабилитацию пациентов.

Цементная фиксация ножек протеза позволяет выдерживать нагрузку сразу после операции; но риск нестабильности увеличивается с течением времени. При бесцементной фиксации эндопротеза используются ножки с покрытием из гидроксиапатита, и необходимо время для того, чтобы завершилась остеоинтеграция между кортикальным слоем кости и покрытием ножки. В литературе нет единого мнения о сроках активизации и реабилитации пациентов с различными видами фиксации эндопротеза. При бесцементной фиксации отмечается повышенный риск перипротезных переломов в раннем послеоперационном периоде, но более длительная выживаемость эндопротезов [3, 4].

В отечественной и зарубежной литературе крайне мало статей, посвященных реабилитации пациентов в раннем послеоперационном периоде в зависимости от метода фиксации онкологического эндопротеза. В ортопедической практике данный вопрос рассмотрен более подробно. По данным R. Moayer et al. [5], реабилитация должна начинаться уже на предоперационном этапе, это способствует улучшению функции прооперированной конечности, увеличению силы четырехглавой мышцы и уменьшению продолжительности пребывания пациента в стационаре за счет обучения поведению на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде. У пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и эндопротезирование коленного сустава, отмечено улучшение функционального статуса, уменьшение болевого синдрома.

На основании анализа результатов лечения больных с цементным и бесцементным эндопротезированием тазобедренного сустава D.C. Wirtz et al. [6] сделали вывод о необходимости активизации пациентов на первой неделе после операции, с учетом изменившейся биомеханики, особенностей имплантатов и индивидуальных требований пациентов. При цементной фиксации возможно нагружать оперированную конечность сразу после операции в полном объеме. При бесцементной фиксации в течение первых 6 нед после хирургического лечения дается частичная нагрузка. Полный отказ от средств дополнительной опоры возможен не ранее чем через 3 мес, с учетом состояния мышц, стабилизирующих тазобедренный сустав.

Около 80 % случаев эндопротезирования тазобедренного сустава приходится на бесцементное, а 20 % – на цементное и гибридное эндопротезирование. Бесцементное первичное тотальное эндопротезирование применяется в более молодом возрасте, т. к. цементная фиксация эндопротеза имеет меньший срок службы самой металлоконструкции. При цементной фиксации эндопротеза оперированную нижнюю конечность можно нагружать с первых дней, а к концу первого месяца можно опираться на оперированную конечность в полном объеме. При бесцементной имплантации эндопротеза ходьба с опорой на костыли начинается с 5–7-го дня после операции с постепенным доведением нагрузки к концу 3–4-й нед до 50 % массы тела. Полная нагрузка при данном виде эндопротезирования достигается к концу 3-го мес [7].

После выполнения бесцементного тотального эндопротезирования коленного сустава можно давать полноценную осевую нагрузку сразу, без рекомендуемого перерыва в 6 нед после операции. Не получено убедительных доказательств какого-либо нарушения интеграции костной ткани и эндопротеза после ранней осевой нагрузки на прооперированную нижнюю конечность [8]. После проведения цементной фиксации эндопротеза ко-

ленного сустава рекомендуется длительное использование средств дополнительной опоры, частичная нагрузка на прооперированную конечность с 4-й нед, а полная – по окончании 2-го мес. Нагрузка на конечность всегда корректируется индивидуально, исходя из ее переносимости. Для бесцементного эндопротезирования рекомендуется частичная нагрузка через 3–4 нед после операции, а полная – через 4–6 нед. После достижения полной нагрузки, с использованием дополнительных средств опоры, при отсутствии субъективных жалоб и объективных причин, пациент должен начать ходить сначала с одним костылем на противоположной стороне от прооперированной нижней конечности. Особое внимание следует уделять правильной походке. Если ходьба с костылем не вызывает болевого синдрома, пациент должен постепенно начать пользоваться тростью. Использование трости обязательно до тех пор, пока у пациента не перестанет отмечаться патологическая походка, связанная со слабостью средней ягодичной мышцы [9].

M. Wilk-Frańczuk et al. [10] считают, что активизацию пациента необходимо начинать как можно раньше: после проведения цементной имплантации тотального эндопротеза коленного сустава через 2–3 дня можно давать нагрузку с использованием 2 костылей, пассивно проводить кинетические движения без осевой нагрузки. Если позволяет состояние мышц, то на 7–9-й день после операции возможны ходьба с использованием одного костыля и самостоятельный подъем по лестнице.

По данным Y. Liu et al. [3], «выживаемость» тотального ортопедического протеза коленного сустава через 5 лет по причине асептической нестабильности составила 2,1 %. Также часто встречались следующие осложнения: перипротезная инфекция (0,97 %), механическая нестабильность собственно металлоимпланта (0,24 %), замена полиэтиленовой вставки большеберцовой кости (0,24 %), перипротезный перелом (0,14 %), вывих надколенника (0,1 %), износ полиэтиленовых вставок (0,05 %) и другие причины (0,56 %). Пациенты, которым проводили бесцементную фиксацию эндопротеза, имели лучший функциональный результат по сравнению с пациентами, которым выполнена цементная фиксация. Бесцементная фиксация может давать как преимущества в отношении функционального результата в позднем послеоперационном периоде, так и лучшую выживаемость эндопротеза.

При эндопротезировании тазобедренного сустава ортопедическими протезами с бесцементной фиксацией отмечена хорошая выживаемость эндопротезов, оцененная по методу Каплана–Мейера по поводу асептической нестабильности, выживаемость составила 91,3 % через 10 лет [4]. По данным C. Zhang et al. [11], 10-летняя выживаемость эндопротезов была выше у пациентов, которым проведено тотальное цементное эндопротезирова-

ние ортопедического тазобедренного сустава, чем у больных, которым выполнено тотальное бесцементное ортопедическое эндопротезирование – 98,1 % против 96,2 % . При этом среднее значение по шкале Харриса также было выше в первой группе – 85,10 против 79,11 соответственно.

К сожалению, нет четких алгоритмов в реабилитации пациентов, которым было выполнено эндопротезирование по поводу опухолевого поражения длинных костей нижней конечности. По литературным данным, у каждого автора отмечается собственный подход к срокам активизации пациента после операции.

А. Shehadeh et al. [12] использовали следующую схему активизации: при резекции дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава пациент начинал изометрические упражнения в жестком иммобилизирующем ортезе коленного сустава с первых суток послеоперационного периода. Изометрическим упражнением называется статическое напряжение группы мышц, без совершения движений в суставах. Изометрические упражнения направлены на увеличение мышечной силы. При цементной имплантации ножек эндопротеза с 3-х сут можно давать осевую нагрузку на оперированную конечность. Полная осевая нагрузка возможна ко 2-й нед. При бесцементной имплантации осевая нагрузка также возможна на 3-й день, но лишь частичная. Полная осевая нагрузка возможна к 4–6-й нед после операции. Если пациент может самостоятельно поднять прямую прооперированную нижнюю конечность, в этом случае можно не использовать иммобилизирующий коленный ортез. Отмечается, что при резекции проксимального отдела большеберцовой кости умеренная осевая нагрузка возможна с 1–5-го дня после операции. Пациенты также проходили активизацию и реабилитацию в жестком коленном ортезе в течение первых 5–6 нед, только после этого начинали пассивные сгибательные движения в коленном суставе. Объясняется это тем, что для полной регенерации сухожилия надколенника требуется длительное время.

В другом исследовании методы реабилитации после резекции дистального отдела бедренной кости заключались в максимально ранней активизации – изометрические упражнения, направленные на четырехглавую мышцу бедра и ходьбу на костылях, начинали со 2-го дня, активные упражнения на тренажерах – с 5-х сут после операции. После резекции проксимального отдела большеберцовой кости пациенты носили в течение 6 нед жесткий коленный ортез. Изометрические упражнения, а также ходьбу при помощи костылей и коленного ортеза начинали с 3-го дня после операции. Через 2 нед после хирургического лечения пациенту разрешали сгибать коленный сустав до 30°, а через 6 нед – до 60°. После такого реабилитационного комплекса удовлетворительный функциональный

результат отмечался, как правило, уже через 6 нед после операции [13].

М. Morri et al. [14] считают, что при тотальном эндопротезировании коленного сустава по поводу опухоли дистального отдела бедренной или проксимального отдела большеберцовой кости необходимо сразу начинать реабилитацию. Осевая нагрузка на оперированную конечность возможна через 30 дней после операции в объеме 15–20 %. На первом этапе проводилось восстановление мышечного аппарата конечности, особое внимание уделялось силе четырехглавой мышцы бедра и восстановлению проприорецепции. Особенно отмечается, что пациентам, которым была выполнена резекция большеберцовой кости, рекомендуется использование жесткого ортеза в течение 1 мес. После контрольной рентгенографии через 2 мес после операции начинался этап прогрессивного увеличения осевой нагрузки. Упражнения направлены на восстановление равновесия пациента и окончательную функциональную реабилитацию оперированной нижней конечности. Оперированную конечность можно нагружать в полном объеме через 8–12 нед. Комплекс по реабилитации рассчитан на 6 мес, по ее окончании отмечаются удовлетворительные функциональные результаты.

Пациентам, которым выполнена дистальная резекция бедренной кости с цементной имплантацией эндопротеза коленного сустава, по мнению А.А. Bhangu et al. [15], можно разрешать частичную осевую нагрузку через 48 ч после операции. Уровень нагрузки с течением времени постепенно увеличивают, ориентируясь на состояние больного. Пациентам, которым проведена резекция дистального отдела бедренной кости с бесцементной имплантацией ножек эндопротеза, в течение первых 6 нед не разрешают давать осевую нагрузку на оперированную конечность. Затем каждую неделю нагрузку постепенно увеличивают, как правило на 25 % от общей. Полная осевая нагрузка на оперированную конечность возможна через 10 нед. В течение первых 3 мес следует избегать ротационных движений оперированной конечностью.

М. D. Sewell et al. [16] проводили эндопротезирование с цементной имплантацией ножек эндопротеза после онкологической резекции диафиза большеберцовой кости. Авторы достигли удовлетворительных функциональных результатов у данной группы пациентов, при этом реабилитация и активизация проводятся с первых суток после операции. Если отмечалось вовлечение в онкологический процесс мышц-разгибателей, то в течение 6 нед использовали жесткий ортез для иммобилизации сустава.

М. Morri et al. [17] считают, что, помимо стандартных упражнений и использования тренажеров после реконструкции коленного сустава по поводу первичной или метастатической опухоли, при цементной имплантации активизация пациентов

должна проводиться в течение первых 2 нед. При бесцементной фиксации в течение первых 6 нед не дают осевую нагрузку на оперированную конечность. В позднем послеоперационном периоде необходимо добавлять упражнения, направленные на улучшение равновесия, которые затрагивают не только оперированную конечность, но и сенсорную, двигательную системы в целом. Это выходит за рамки концепции лечения, направленного на улучшение отдельных функций, таких как диапазон движений в суставах и мышечная сила. Необходим комплексный подход к восстановлению биомеханики движения после операции.

При планировании операции необходимо учитывать, что срок ожидаемой службы эндопротеза также зависит от метода фиксации ножек. По данным R. Kagan et al. [18], «выживаемость» онкологических эндопротезов с бесцементной фиксацией без явлений асептической механической нестабильности через 18 мес составила 95 и 93 % через 4 года. При эндопротезировании коленного сустава риск нестабильности выше, чем при операциях на тазобедренном суставе. «Выживаемость» эндопротеза, учитывая все возможные осложнения, в том числе и инфекционные, через 18 мес составила 82 %, через 4 года – 75 %. Проведение предоперационной лучевой терапии значительно увеличивало вероятность общих осложнений при

эндопротезировании, за исключением асептической механической нестабильности. Не выявлено корреляции между общими осложнениями и асептической нестабильностью при эндопротезировании с возрастом, полом, индексом массы тела или ранее проведенной химиотерапией.

Закключение

Анализ мировой литературы позволяет сделать вывод о том, что мнения о сроках активизации после проведенных хирургических вмешательств значительно разнятся. Оптимальные сроки начала активизации пациента с опорой на оперированную конечность зависят от многих факторов: цементной или бесцементной имплантации ножек эндопротеза, объема резецированной кости и мышечной ткани, состояния и силы мышц, состояния реципиентной кости. Большинство авторов считают, что при цементной фиксации допустимо использовать частичную осевую нагрузку уже в течение первой недели, при этом полная осевая нагрузка возможна ко 2–6-й нед после операции. При бесцементной фиксации единого мнения о сроках активизации нет. Однако, учитывая малое количество литературных данных по этой теме, мы считаем, что необходимо продолжение клинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Grinberg S.Z., Posta A., Weber K.L., Wilson R.J. Limb Salvage and Reconstruction Options in Osteosarcoma. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1257: 13–29. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_2.
3. Liu Y., Zeng Y., Wu Y., Li M., Xie H., Shen B. A comprehensive comparison between cementless and cemented fixation in the total knee arthroplasty: an updated systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021; 16(1): 176. doi: 10.1186/s13018-021-02299-4.
4. Dikmen G., Ozden V.E., Gulagaci F., Tozum I.R. Long-term results of cementless total hip arthroplasty for the treatment of ankylosed hip. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019; 27(2). doi: 10.1177/2309499019858038.
5. Moyer R., Ikert K., Long K., Marsh J. The Value of Preoperative Exercise and Education for Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev*. 2017; 5(12). doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00015.
6. Wirtz D.C., Heller K.D., Niethard F.U. Biomechanische Aspekte der Belastungsfähigkeit nach totalendoprothetischem Ersatz des Hüftgelenkes. Eine Auswertung des derzeitigen Kenntnisstandes im Literaturüberblick. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1998; 136(4): 310–6. doi: 10.1055/s-2008-1053743.
7. Рудь И.М., Мельникова Е.А., Рассулова М.А., Разумов А.Н., Гореликов А.Е. Реабилитация больных после эндопротезирования суставов нижних конечностей. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 94(6): 38–44. [Rud' I.M., Melnikova E.A., Rassulova M.A., Razumov A.N., Gorelikov A.E. Rehabilitation of the patients following the endoprosthesis replacement of the joints of the lower extremities. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2017; 94(6): 38–44. (in Russian)]. doi: 10.17116/kurort201794638-44.
8. Hol A.M., van Grinsven S., Lucas C., van Susante J.L., van Loon C.J. Partial versus unrestricted weight bearing after an uncemented femoral stem in total hip arthroplasty: recommendation of a concise rehabilitation protocol from a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010; 130(4): 547–55. doi: 10.1007/s00402-009-1017-3.
9. Krastanova M.S., Ilieva E.M., Vacheva D.E. Rehabilitation of Patients with Hip Joint Arthroplasty (Late Post-surgery Period – Hospital Rehabilitation). *Folia Med (Plovdiv)*. 2017; 59(2): 217–21. doi: 10.1515/folmed-2017-0016.

10. Wilk-Frańczuk M., Tomaszewski W., Zemla J., Noga H., Czamara A. Analysis of rehabilitation procedure following arthroplasty of the knee with the use of complete endoprosthesis. *Med Sci Monit*. 2011; 17(3). doi: 10.12659/msm.881451.
11. Zhang C., Chen M., Yu W., Han X., Ye J., Zhuang J. Long-term survival after cemented versus uncemented total hip arthroplasty for treatment of acute femoral neck fracture: a retrospective study with a mean 10-year follow-up. *J Int Med Res*. 2020; 48(9). doi: 10.1177/0300060520941974.
12. Shehadeh A., El Dahleh M., Salem A., Sarhan Y., Sultan I., Henshaw R.M., Aboulafia A.J. Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013; 6(3–4): 105–11. doi: 10.1016/j.hemonc.2013.09.001.
13. Tomasz P., Guzik G., Biega P., Tarczyńska-Osiniak M., Krzysztof G. Resection arthroplasty of the knee – early treatment outcomes and rehabilitation efficiency. *Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska*. 2019; 83: 216–20. doi: 10.31139/chnrp.2018.83.6.43.
14. Morri M., Forni C., Ruisi R., Giamboni T., Giacomella F., Donati D.M., Benedetti M.G. Postoperative function recovery in patients with endoprosthesis knee replacement for bone tumour: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19(1): 353. doi: 10.1186/s12891-018-2280-7.
15. Bhangu A.A., Kramer M.J., Grimer R.J., O'Donnell R.J. Early distal femoral endoprosthesis survival: cemented stems versus the Compress implant. *Int Orthop*. 2006; 30(6): 465–72. doi: 10.1007/s00264-006-0186-8.
16. Sewell M.D., Hanna S.A., McGrath A., Aston W.J., Blunn G.W., Pollock R.C., Skinner J.A., Cannon S.R., Briggs T.W. Intercalary diaphyseal endoprosthesis reconstruction for malignant tibial bone tumours. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93(8): 1111–7. doi: 10.1302/0301-620X.93B8.25750.
17. Morri M., Raffa D., Vigna D., Barbieri M., Mariani E., Donati D.M. Which factors are associated with the functional recovery in patients undergoing endoprosthesis knee reconstruction following bone tumour resection? – An observational study. *Arch Physiother*. 2018; 8: 11. doi: 10.1186/s40945-018-0052-1.
18. Kagan R., Adams J., Schulman C., Laursen R., Espana K., Yoo J., Doung Y.C., Hayden J. What Factors Are Associated With Failure of Compressive Osseointegration Fixation? *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475(3): 698–704. doi: 10.1007/s11999-016-4764-9.

Поступила/Received 03.09.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 04.04.2022

Принята к публикации/Accepted 25.04.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бухаров Артем Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий группой по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8349-0930. ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Филоненко Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6868-9605. Author ID: 461858. ORCID: 0000-0001-8506-7455.

Ерин Дмитрий Алексеевич, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1769-2667. ORCID: 0000-0002-3501-036X.

Державин Виталий Андреевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1811-2737. ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Ядрина Анна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9058-3922. ORCID: 0000-0002-7944-3108.

Шаталов Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-онколог поликлинического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7507-7884.

Елхов Даниил Олегович, клинический ординатор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5772-4067.

Алиев Мамед Джавадович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-2706-4138.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бухаров Артем Викторович: разработка концепции научной работы, анализ работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Филоненко Елена Вячеславовна: разработка концепции научной работы, анализ работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Ерин Дмитрий Алексеевич: анализ научной работы, составление черновика рукописи.

Державин Виталий Андреевич: анализ работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ядрина Анна Викторовна: составление черновика рукописи, статистическая обработка.

Шаталов Александр Михайлович: составление черновика рукописи.

Елхов Даниил Олегович: составление черновика рукописи.

Алиев Мамед Джавадович: окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Artem V. Bukharov, MD, PhD, Head of the Group for the Treatment of Soft Tissue and Bone Tumors, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Elena V. Filonenko, MD, DSc, Head of the Center for Laser and Photodynamic Diagnosis and Tumor Therapy, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8506-7455.

Dmitry A. Erin, MD, Oncologist of the Group for the Treatment of Soft Tissue and Bone Tumors, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3501-036X.

Vitaly A. Derzhavin, MD, PhD, Senior Researcher of the Group for the Treatment of Tumors of Soft Tissues and Bones, Moscow Research Institute of Operative Research, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Anna V. Yadrina, MD, PhD, Oncologist of the Group for the Treatment of Tumors of Soft Tissues and Bones, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7944-3108.

Alexander M. Shatalov, MD, PhD, Oncologist, Out-patient Department, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7507-7884.

Daniil O. Elkhov, MD, Clinical Intern, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5772-4067.

Mamed D. Aliev, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2706-4138.

AUTHOR CONTRIBUTION

Artem V. Bukharov: study conception, data analysis, critical review of the manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the article.

Elena V. Filonenko: study conception, data analysis, critical review of the manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the article.

Dmitry A. Erin: drafting of the manuscript, data interpretation and analysis.

Vitaly A. Derzhavin: data analysis, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Anna V. Yadrina: drafting of the manuscript, statistical analysis.

Alexander M. Shatalov: drafting of the manuscript.

Daniil O. Elkhov: drafting of the manuscript.

Mamed D. Aliev: final approval of the published version of the article.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154

For citation: Reshetov I. V., Korenev S. V., Romanko Yu. S. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154

ФОРМЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК И МИШЕНИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И.В. Решетов^{1,2,3}, С.В. Коренев⁴, Ю.С. Романко^{1,2}

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Россия. E-mail: ad_astrum2000@mail.ru¹

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального
медико-биологического агентства», г. Москва, Россия²

Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91²

ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте», г. Москва, Россия³

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

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», г. Калининград, Россия⁴

Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, 14⁴

Аннотация

Цель исследования – изучить результаты наиболее значимых исследований, посвященных оценке форм гибели опухолевых клеток и мишеней при фотодинамической терапии (ФДТ). **Материал и методы.** Проведен анализ баз данных Scopus, WoS, MedLine и найден 31 источник, в котором рассматривается данная проблема. **Результаты.** ФДТ является важным инструментом для изучения путей, ведущих к полной девитализации злокачественной опухоли. Причем субклеточные мишени при ФДТ обуславливаются свойствами фотосенсибилизаторов (ФС). Особенно эффективными мишенями являются лизосомы и митохондрии, в том числе для ФС I класса – фотофрина. Этим объясняется эффективность фотофрина, хотя он имеет слабую полосу поглощения в области 630 нм с ограниченной глубиной проникновения в ткани. Весьма актуальной становится разработка новых ФС, имеющих субклеточные мишени фотофрина, но с полосой поглощения в длинноволновой области, такие ФС идеальны для ФДТ. В клиническую практику уже внедрены ФС II поколения. Показана результативность ФДТ с применением фотодитазина. Установлены механизмы действия и мишени этого ФС. К последним относятся стенка сосудов, цитоплазматические мембраны и внутренние структуры опухолевых клеток. Основной тип гибели неопластических клеток при ФДТ с фотодитазином – прямой фотокоагуляционный и ишемический некроз паренхимы опухоли из-за разрушения сосудистого русла новообразования. Значительное внимание уделяется разработке новых ФС, а именно, производным бактериохлорофилла-*a*, которые обладают интенсивным поглощением излучения в длинноволновой области спектрального диапазона. К ним относится конъюгат дисульфид-БПИ, имеющий в своем составе 2 молекулы дипропоксибактериопурпуринимида и остаток цистамина, результаты использования которого показали его высокую эффективность, обусловленную разрушением сосудистого русла опухоли, быстрым замедлением и/или прекращением пролиферативной активности клеток и их гибелью путем некроза и апоптоза. Быстрый прогресс в области изучения механизмов действия ФДТ показал, что запуск аутофагии с использованием лизосомального компартмента для деградации и утилизации поврежденных клеточных органелл и параптоз, связанный с дефектными белками в эндоплазматическом ретикулуме, также играют важную роль в элиминации опухолевых клеток. **Заключение.** Апоптоз, аутофагия и параптоз могут возникать после фотоповреждения митохондрий, лизосом или эндоплазматического ретикулума. Баланс путей клеточной гибели часто является определяющим фактором эффективности ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотофрин, фотодитазин, апоптоз, некроз, некроптоз, аутофагия, параптоз.

FORMS OF CELL DEATH AND TARGETS AT PHOTODYNAMIC THERAPY

I.V. Reshetov^{1,2,3}, S.V. Korenev⁴, Yu.S. Romanko^{1,2}

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,
Moscow, Russia¹

8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia. E-mail: ad_astrum2000@mail.ru¹

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of
the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia²

91, Volokolamskoe shosse, 125371, Moscow, Russia²

Moscow University named after S.Yu. Witte, Moscow, Russia³

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

I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia⁴

14, A. Nevsky St., 236016, Kaliningrad, Russia⁴

Abstract

The aim of the study is to study the results of the most significant studies on the forms of tumor cell death and targets in photodynamic therapy (PDT). **Material and Methods.** On the problem, we analyzed the Scopus, WoS, MedLine databases and found 31 sources. **Results.** PDT is an important tool for studying the pathways leading to the complete devitalization of a malignant tumor. Moreover, subcellular targets in PDT are determined by the properties of photosensitizers (PS). Particularly effective targets are lysosomes and mitochondria, including those for class I PS, photofrin. This explains the effectiveness of photofrin, although it has a weak absorption band in the region of 630 nm with a limited penetration depth into tissues. The development of new PSs with subcellular targets of photofrin, but with an absorption band in the long-wavelength region, is becoming very topical. Such FS are ideal for PDT. Second-generation PSs have already been introduced into clinical practice. The effectiveness of PDT with the use of photoditazine was shown. The mechanisms of action and targets of this PS have been established. The latter include the vessel wall, cytoplasmic membranes, and internal structures of tumor cells. The main type of neoplastic cell death during PDT with photoditazine is direct photocoagulation and ischemic necrosis of the tumor parenchyma due to the destruction of the neoplasm vascular bed. Today, considerable attention is paid to the development of other new PSs, namely, bacteriochlorophyll- α derivatives, which have an intense absorption of radiation in the long-wavelength region of the spectral range. These include the disulfide-BPI conjugate, which contains 2 molecules of dipropoxybacteriopurpurinimide and a cystamine residue, the results of which showed its high efficiency due to the destruction of the tumor vascular bed, the rapid slowdown and/or cessation of cell proliferative activity and their death by necrosis and apoptosis. Rapid progress in studying the mechanisms of action of PDT has shown that autophagy triggering using the lysosomal compartment to degrade and utilize damaged cell organelles and paraptosis associated with defective proteins in the endoplasmic reticulum also play an important role in the elimination of tumor cells. **Conclusion.** Apoptosis, autophagy, and paraptosis can occur after photodamage to mitochondria, lysosomes, or the endoplasmic reticulum. The balance of cell death pathways is often a determining factor in the effectiveness of PDT.

Key words: photodynamic therapy; photosensitizer; photofrin; photoditazine; apoptosis; necrosis; necroptosis; autophagy; paraptosis.

Фотодинамическая терапия – метод лечения рака, включающий системное введение фотосенсибилизатора, который в некоторой степени накапливается в опухолевой ткани. По прошествии определенного времени опухоль облучается с помощью наружного облучения либо с помощью интерстициальных оптических волокон. ФС возбуждается светом с образованием долгоживущего триплетного состояния, которое может реагировать с окружающим кислородом с образованием активных форм кислорода, таких как синглетный кислород и/или гидроксильные радикалы, которые убивают опухолевые клетки, разрушают кровеносные сосуды опухоли и приводят к регрессу и некрозу опухоли [1].

К настоящему времени накоплен большой объем информации, свидетельствующий об эф-

фективности этого вида терапии [2]. Совершенствованию метода способствует создание новых источников света, которые могут обеспечить широкое использование и клиническое признание фотомедицинских стратегий, включая ФДТ и фотобиомодуляцию [3]. Сочетание этих фотомедицинских технологий обеспечит дальнейший прогресс в лечении онкологических заболеваний [4]. Повышению уверенности в завтрашнем дне ФДТ придадут результаты исследований при терапии опухолей, плохо реагирующих на лечение, например рака поджелудочной железы и мезотелиомы [5].

Тем не менее применение ФДТ в значительной мере тормозится недостаточным уровнем знаний о механизмах необратимого повреждения опухолевых клеток [6]. ФДТ способна стать инструментом

для изучения путей, ведущих к гибели клеток. При этом субклеточные мишени при ФДТ во многом определяются свойствами ФС, способных преимущественно сенсibilизировать злокачественные клетки к световому воздействию.

В начале 60-х гг. прошлого столетия Липсон и соавт. обнаружили фотосенсibilизирующий эффект с использованием производного гемато-порфирина – HpD, хотя данный ФС и не отличался химической чистотой. Его структура состояла из набора мономерных и олигомерных простых и сложных эфиров порфиринов [7]. В 1978 г. Догерти с соавт. очистили HpD, произвели фотофрин и показали, что энергия фотодинамического процесса с использованием фотофрина примерно в 100 раз выше, чем энергия, необходимая ионизирующему излучению для достижения того же уровня уничтожения новообразования. Фотофрин стал первым клинически одобренным ФС для лечения рака. Началась современная эра применения ФДТ [8].

Сегодня фотофрин по-прежнему является наиболее широко используемым ФС во всем мире. Однако он имеет много недостатков, в том числе длительный период полураспада, который длится от недель до месяцев, что приводит к длительной повышенной светочувствительности кожи, и небольшой пик поглощения в области 630 нм, затрудняющий проникновение излучения в объемные опухоли. С тех пор было разработано несколько сотен ФС для повышения эффективности ФДТ в борьбе с раком и многими другими заболеваниями и инфекциями [9].

По сравнению с фотофрином большинство ФС второго поколения представляют собой чистые одиночные соединения и имеют высокие квантовые выходы синглетного кислорода. Они возбуждаются на более длинных волнах, что обеспечивает более глубокое проникновение света в ткани и может использоваться для лечения глубоко расположенных опухолей, что приводит к повышению эффективности лечения [10].

До недавнего времени считалось, что гибель клеток при проведении ФДТ является результатом одного из трех различных процессов: некроза, апоптоза или аутофагии [11]. Количественно смоделирован эффект гибели клеток при ФДТ [12]. При этом апоптоз – первый тип программируемой гибели клеток – считается одной из основных форм элиминации опухолевых клеток, опосредуемых ФДТ. Основным механизмом апоптоза клеток, индуцированного ФДТ, тесно связан с содержанием активных форм кислорода. В результате активирования ФС лазерным излучением генерируется большое количество активных форм кислорода, повреждающих клеточные структуры, в том числе ДНК [13], с минимальным воздействием на окружающие ткани. Пути сигнальной трансдукции от поврежденной ДНК до запуска гибели клеток путем апоптоза хорошо изучены [14].

Длительное время некроз рассматривался как неконтролируемая форма клеточной гибели, морфологическими признаками которой являлись набухание и гомогенизация цитоплазмы с деструкцией органелл на фоне стохастической деградации ДНК, неспецифической компактизации хроматина и последующего разрыва клеточных мембран с выходом содержимого клеток во внеклеточное пространство и развитием воспалительной реакции. Причиной гибели при некрозе считают «энергетическую катастрофу» – падение содержания АТФ в клетках до уровня, не совместимого с жизнью [15].

Понятие некроптоз («necroptosis», программируемый некроз) – третий тип генетически регулируемой гибели клеток – сформировалось около 20 лет назад на основании данных о том, что существует сигнальный путь инициации некроза в ответ на связывание рецепторами молекул суперсемейства фактора некроза опухолей на фоне подавления апоптоза [16]. Сигнальные пути при некроптозе подробно изложены в обзоре [17].

Клетки, подвергающиеся аутофагии – второму типу программируемой клеточной гибели, – используют аутофагический/лизосомальный компартмент для деградации и утилизации поврежденных клеточных органелл и макромолекул путем самопереваривания. Морфологически этот процесс характеризуется образованием в цитоплазме многочисленных аутофагосом – вакуолей, ограниченных двойной мембраной [18].

Учитывая вышеизложенное, становится очевидным, что понимание путей клеточной гибели и взаимосвязи между ними крайне важно для разработки новых эффективных методов лечения рака, включая ФДТ. Так, недавно стало ясно, что существует ряд подтипов апоптоза и что между апоптозом, некрозом и аутофагией существует некоторое совпадение [19].

В настоящее время есть понимание того, что эрадикация опухоли может быть усилена, если ФДТ включать в «комбинированные» протоколы. При использовании химиотерапии или комбинации ФС появляется возможность сохранения их эффективности при применении пониженных дозировок лекарственного препарата. Начало апоптотической гибели после ФДТ в конечном результате приводит к значительному повышению результативности лечения, что способно компенсировать неоптимальную доставку света и кислорода в опухоль [20]. Кроме того, ФДТ в комбинации с лучевой терапией может значительно повысить чувствительность опухоли к лучевой терапии, тем самым улучшить качество жизни. С помощью противоопухолевых иммунных агентов ФДТ может успешно применяться для лечения резистентных новообразований, метастазов и предотвращения рецидивов опухоли [21].

Способность ФС воздействовать на определенные субклеточные мишени позволяет на новом

уровне изучать пути гибели клеток. Фотосенсибилизирующие агенты могут инициировать повреждение самых различных клеточных структур, прежде всего это касается митохондрий, лизосом и плазматических мембран. Поэтому характеристика новых ФС часто включает информацию об участках субклеточной локализации этих фотосенсибилизирующих агентов. Недавние исследования показали, что особенно эффективной мишенью ФС при проведении ФДТ являются лизосомы и митохондрии [20]. Видимо, этим объясняется эффективность упомянутого выше фотофрина, имеющего относительно слабую полосу поглощения в области 630 нм, поскольку субклеточные мишени находятся в пределах диапазона действия этого ФС [22].

Излучение с длиной волны 630 нм имеет довольно ограниченную глубину проникновения. Поэтому очень актуальной становится разработка нового ФС, имеющего субклеточные мишени фотофрина, но с полосой поглощения в ближнем ИК-диапазоне. Такой ФС может быть идеальным для ФДТ. Пока ученые находятся в поиске такого препарата, хорошую эффективность показывают и ФС II класса. Продемонстрирована результативность ФДТ с использованием российского ФС фотодитазина (производного хлорина еб). Раскрыты механизмы действия и установлены основные тканевые и клеточные мишени этого ФС, включающие эндотелий кровеносных сосудов и плазматическую мембрану опухолевых клеток. Внутриклеточными мишенями являются также внутренние клеточные структуры и механизмы, отвечающие за пролиферацию и биосинтез [23].

Основной формой клеточной гибели после ФДТ с использованием фотодитазина является прямой фотокоагуляционный некроз, который обусловлен деструкцией фотосенсиблированных структур клетки. В результате альтерации сосудов новообразования развивается и ишемический некроз. Уровень индуцированного апоптоза при этом не зависит от плотности подведенной световой энергии [24].

Сегодня, разрабатывая новые ФС для проведения ФДТ крупных, глубокозалегающих новообразований, особое внимание уделяют синтезу производных бактериохлорофилла-*a*, которые имеют интенсивное поглощение света в длинноволновой области. Представлены результаты недавнего применения нового ФС дисульфида-БПИ, показывающие его высокую активность. При этом наблюдались разрушение сосудистого русла и быстрое ингибирование пролиферативной активности опухолевых клеток с последующей их девитализацией в результате запуска апоптоза и некроза. Цитостатический эффект и деструкция микроциркуляторного русла, а также последующее развитие некроза обусловлены, по всей вероятности, прямым воздействием светового излуче-

ния на сенсibilизированные дисульфидом-БПИ клеточные элементы паренхимы и стромы новообразования. Снижение пролиферативной активности клеток опухоли, судя по всему, обусловлено непосредственно прямым влиянием продуктов реакций данного ФС на внутриклеточные мишени. При этом также нельзя исключить возможный вклад появляющейся гипоксии, которая быстро развивается в условиях нарушения гемодинамики и повышенного расходования кислорода при ФДТ. Согласно представленным данным, эффективность ФДТ с дисульфидом-БПИ обуславливается последовательностью происходящих в паренхиме опухоли и окружающих тканях изменений, носящих деструктивный и воспалительный характер. Кроме этого, большое значение имеет репопуляционный потенциал клеток опухоли, выживших после ФДТ. Вероятно, если сохраняются выжившие опухолевые клетки, то это происходит из-за неравномерности накопления ФС в эффективной концентрации в некоторых слабо васкуляризованных участках опухоли. Эти результаты свидетельствуют о перспективности использования дисульфида-БПИ для ФДТ злокачественных новообразований и необходимости дальнейших работ в этом направлении [25, 26].

Как показали недавние исследования, еще одна форма гибели клеток – параптоз, который обычно связан с дефектными белками в эндоплазматическом ретикулуме, – может быть более частым результатом ФДТ, чем предполагалось ранее. Несмотря на то, что биохимических тестов на параптоз пока нет, морфологию этого процесса можно определить по появлению множественных цитоплазматических вакуолей [27, 28]. Параптоз, индуцированный ФДТ, может быть путем гибели клеток с нарушенной программой апоптоза [29]. Использование ФДТ для изучения параптоза может служить еще одним примером потенциального применения селективного фотоповреждения для изучения путей смерти клетки.

Апоптоз, аутофагия и параптоз могут возникать после фотоповреждения митохондрий, лизосом или эндоплазматического ретикулума. Баланс этих путей часто является определяющим фактором общей эффективности терапии [30]. Фотоповреждение органелл приведет к контролируемой гибели клеток, а не к мутагенному процессу в ядрах. При этом контролируемая гибель клеток приводит к отсутствию некроза тканей, что создает риск неконтролируемой воспалительной реакции [31].

Заключение

Способность фотосенсибилизирующих агентов создавать фотоповреждения в определенных субклеточных участках оказалась полезной для изучения путей гибели клеток и определения оптимальных мишеней для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21(2): 123–36. doi: 10.2174/1871520620666200318101037.
2. Hamblin M.R. Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem Photobiol.* 2020 May; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.
3. Chen H., He J., Lanzafame R., Stadler I., Hamidi H.E., Liu H., Celli J., Hamblin M.R., Huang Y., Oakley E., Shafirstein G., Chung H.K., Wu S.T., Dong Y. Quantum dot light emitting devices for photomedicine applications. *J Soc Inf Disp.* 2017; 25(3): 177–84. doi: 10.1002/jsid.543.
4. Negri L.B., Martins T.J., da Silva R.S., Hamblin M.R. Photobiomodulation combined with photodynamic therapy using ruthenium phthalocyanine complexes in A375 melanoma cells: Effects of nitric oxide generation and ATP production. *J Photochem Photobiol B.* 2019; 198: 111564. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111564.
5. Kessel D. Thomas J. Dougherty: An Appreciation. *Photochem Photobiol.* 2020 May; 96(3): 454–7. doi: 10.1111/php.13144.
6. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молочкова Ю.В., Куницыч Ж.С., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Молочков В.А., Молочков А.В. Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(3): 447–450. [Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Tret'yakova E.I., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Molochkov A.V. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes. *Problems in Oncology.* 2016; 62(3): 447–450. (in Russian)].
7. Lee C.N., Hsu R., Chen H., Wong T.W. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. *Molecules.* 2020; 25(21): 5195. doi: 10.3390/molecules25215195.
8. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 2016; 473(4): 347–64. doi: 10.1042/BJ20150942.
9. Li W.P., Yen C.J., Wu B.S., Wong T.W. Recent Advances in Photodynamic Therapy for Deep-Seated Tumors with the Aid of Nanomedicine. *Biomedicines.* 2021; 9(1): 69. doi: 10.3390/biomedicines9010069.
10. Wang X., Luo D., Basilion J.P. Photodynamic Therapy: Targeting Cancer Biomarkers for the Treatment of Cancers. *Cancers (Basel).* 2021; 13(12): 2992. doi: 10.3390/cancers13122992.
11. López-Marín N., Mulet R.J. In silico modelling of apoptosis induced by photodynamic therapy. *J Theor Biol.* 2018; 436: 8–17. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.09.028.
12. López-Marín N., Mulet R., Rodríguez R. Photodynamic therapy: toward a systemic computational model. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2018; 189: 201–13. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.10.020.
13. Pan Z., Fan J., Xie Q., Zhang X., Zhang W., Ren Q., Li M., Zheng Q., Lu J., Li D. Novel sulfonamide porphyrin TBPoS-2OH used in photodynamic therapy for malignant melanoma. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 111042. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111042.
14. Савицкая М.А., Онищенко Г.Е. Механизмы апоптоза. *Биохимия.* 2015; 80(11): 1613–27. [Savitskaya M.A., Onishchenko G.E. Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry.* 2015; 80(11): 1613–27. (in Russian)].
15. Edinger A.L., Thompson C.B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol.* 2004; 16(6): 663–9. doi: 10.1016/j.ccb.2004.09.011.
16. Giampietri C., Starace D., Petrucci S., Filippini A., Ziparo E. Necroptosis: molecular signaling and translational implications. *Int J Cell Biol.* 2014. doi: 10.1155/2014/490275.
17. de Almagro M.C., Vucic D. Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 39: 56–62. doi: 10.1016/j.semdb.2015.02.002.
18. Liu G., Bi Y., Wang R., Wang X. Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2013; 93(4): 511–9. doi: 10.1189/jlb.0812389.
19. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019; 43(6): 582–92. doi: 10.1002/cbin.11137.
20. Kessel D., Evans C.L. Promotion of proapoptotic signals by lysosomal photodamage: mechanistic aspects and influence of autophagy. *Photochem Photobiol.* 2016; 92(4): 620–3. doi: 10.1111/php.12592.
21. Zhang Q., Li L. Photodynamic combinational therapy in cancer treatment. *J BUON.* 2018; 23(3): 561–7.
22. Kessel D. Photodynamic therapy: promotion of efficacy by a sequential protocol. *J Porphyr Phthalocyanines.* 2016; 20(1–4): 302–6. doi: 10.1142/S1088424616500073.
23. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазинном на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138(12): 658–664. [Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Influence of photodynamic therapy with photoditazine on morphofunctional characteristics of M-1 sarcoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004; 138(12): 658–664. (in Russian)].
24. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005; 139(4): 456–461. [Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Dependence of the antitumor efficacy of photodynamic therapy on the density of light energy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005; 139(4): 456–461. (in Russian)].
25. Южаков В.В., Бурмистрова Н.В., Фомина Н.К., Бандурко Л.Н., Севаньяева Л.Е., Старовойтова А.В., Яковлева Н.Д., Цыганова М.Г., Ингель И.Э., Островерхов П.В., Каплан М.А., Грин М.А., Мажуга А.Г., Миронов А.Ф., Галкин В.Н., Романко Ю.С. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла а. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(4): 4–14. [Yuzhakov V.V., Burmistrova N.V., Fomina N.K., Bandurko L.N., Sevankayeva L.E., Starovoitova A.V., Yakovleva N.D., Tsyganova M.G., Ingel I.E., Ostroverkhov P.V., Kaplan M.A., Grin M.A., Mazhuga A.G., Mironov A.F., Galkin V.N., Romanko Yu.S. Morphofunctional characteristics of rat M-1 sarcoma after photodynamic therapy with a bacteriochlorophyll a derivative. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(4): 4–14. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2016-5-4-4-14.
26. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov M.A., Ignatova A.A., Feofanov A.V., Kaplan M.A., Yakubovskaya R.I., Tsigankov A.A., Majouga A.G. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides. *J Med Chem.* 2017; 60(24): 10220–30. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577.
27. Kessel D., Reiners J.J. Effects of combined lysosomal and mitochondrial photodamage in a non-small-cell lung cancer cell line: the role of paraptosis. *Photochem Photobiol.* 2017; 93(6): 1502–8. doi: 10.1111/php.12805.
28. Kessel D. Paraptosis and Photodynamic Therapy: A Progress Report. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(5): 1096–100. doi: 10.1111/php.13242.
29. Kessel D., Cho W.J., Rakowski J., Kim H.E., Kim H.C. Effects of HPV Status on Responsiveness to Ionizing Radiation vs Photodynamic Therapy in Head and Neck Cancer Cell Lines. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(3): 652–7. doi: 10.1111/php.13150.
30. Kessel D. Apoptosis, Paraptosis and Autophagy: Death and Survival Pathways Associated with Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol.* 2019; 95(1): 119–125. doi: 10.1111/php.12952.
31. Lange N., Szlasa W., Szczo J., Chwilkowska A. Potential of Cyanine Derived Dyes in Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics.* 2021; 13(6): 818. doi: 10.3390/pharmaceutics13060818.

Поступила/Received 14.11.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 14.06.2022

Принята к публикации/Accepted 30.06.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; заведующий кафедрой, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; научный руководитель факультета, ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Корнев Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор института, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (г. Калининград, Россия). SPIN-код: 5257-4476. ORCID: 0000-0003-2310-0576.

Романко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва, Россия). E-mail: ad_astrum2000@mail.ru. SPIN-код: 7703-4911. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

ВКЛАД АВТОРОВ

Решетов Игорь Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Корнев Сергей Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Романко Юрий Сергеевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Head of department Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency; Scientific director of the faculty, Moscow University named after S.Yu. Witte (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Sergey V. Korenev, MD, Professor, Director of the Institute, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia). ORCID: 0000-0003-2310-0576.

Yuri S. Romanko, MD, DCs, Professor of the Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia). E-mail: ad_astrum2000@mail.ru. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

AUTHOR CONTRIBUTION

Igor V. Reshetov: development of the concept of work, analysis of scientific work, introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Korenev: development of the concept of work, analysis of scientific work, introduction of valuable intellectual content.

Yuri S. Romanko: development of the concept of scientific work, collection and processing of data, writing a manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-155-161

УДК: 616.33-006.6-089:615.28+615.849.1

Для цитирования: *Скоропад В.Ю., Петров Л.О., Кудрявцев Д.Д., Колобаев И.В., Жаворонкова Е.С., Агабабян Т.А.* Спленосохранная дистальная субтотальная резекция желудка D2 и корпокаудальная резекция поджелудочной железы после неoadъювантной индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(5): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-155-161

For citation: *Skoropad V.Y., Petrov L.O., Kudryavtsev D.D., Kolobaev I.V., Zavoronkova E.S., Agababayan T.A.* Spleen-preserving D2 subtotal distal resection of the stomach and corpocaudal resection of the pancreas after neoadjuvant induction chemotherapy and chemoradiotherapy: case report and literature review. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(5): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-155-161

СПЛЕНОСОХРАННАЯ ДИСТАЛЬНАЯ СУБТОТАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА D2 И КОРПОКАУДАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Ю. Скоропад, Л.О. Петров, Д.Д. Кудрявцев, И.В. Колобаев, Е.С. Жаворонкова, Т.А. Агабабян

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Россия, г. Обнинск, 249031, ул. Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Актуальность. Рак желудка является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире и в Российской Федерации. Отдаленные результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка, особенно с распространением опухоли на соседние структуры, остаются неудовлетворительными. В клинических рекомендациях МЗ РФ в таких случаях предписывается проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT. В МРНЦ и за рубежом в рамках различных фаз клинических исследований, в том числе многоцентровых рандомизированных, изучается эффективность применения неoadъювантной химиолучевой терапии. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение успешного комбинированного лечения больного местнораспространенным раком желудка (сT4bN2M0 – IVA ст.). На первом этапе проведена неoadъювантная терапия в составе индукционной химиотерапии (2 цикла по схеме FLOT) с последующей химиолучевой терапией (СОД 46 Гр на фоне химиотерапии капецитабином и оксалиплатином). Неoadъювантную терапию перенес удовлетворительно, наблюдалась гастроинтестинальная и гематологическая токсичность I степени. Хирургический этап лечения заключался в дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 и дистальной субтотальной резекцией поджелудочной железы, с сохранением селезенки. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала выявлен полный лечебный патоморфоз первичной опухоли, в том числе в зоне ранее определявшегося прорастания в поджелудочную железу; метастаз в одном лимфатическом узле малого сальника. По данным динамического наблюдения пациент жив без признаков рецидива заболевания более 20 мес после операции. **Заключение.** Показана возможность безопасного проведения многокомпонентной неoadъювантной терапии и выполнения органосохраняющего лечения у пациента с местно- и регионарнораспространенным раком желудка (сT4bN2M0) в условиях специализированного многопрофильного центра. Применение эффективной неoadъювантной терапии привело к достижению выраженного лечебного патоморфоза, что является значимым фактором благоприятного прогноза.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, неoadъювантная химиотерапия, неoadъювантная химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз, хирургическое лечение.

SPLEEN-PRESERVING D2 SUBTOTAL DISTAL RESECTION OF THE STOMACH AND CORPOCAUDAL RESECTION OF THE PANCREAS AFTER NEOADJUVANT INDUCTION CHEMOTHERAPY AND CHEMORADIOOTHERAPY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

V.Y. Skoropad, L.O. Petrov, D.D. Kudryavtsev, I.V. Kolobaev, E.S. Zhavoronkova, T.A. Agababyan

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia
10, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Background. Stomach cancer is one of the most common cancers worldwide. Long-term treatment outcomes in patients with locally advanced gastric cancer with invasion to adjacent structures are poor. In clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, it is recommended to treat these patients with perioperative chemotherapy according to the FLOT scheme. The effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy is studied in many multicenter studies involving randomized clinical trials. **Case description.** We present a case of a successful treatment of a patient with locally advanced gastric cancer (cT4bN2M0 – IVA stage). The patient received neoadjuvant therapy (2 cycles according to the FLOT scheme) followed by chemoradiotherapy (total dose of 46 Gy with the concurrent chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin). Neoadjuvant therapy was well tolerated (grade 1 gastrointestinal and hematological toxicity). The patient underwent distal subtotal resection of the stomach with D2 lymph node dissection and distal subtotal resection of the pancreas with preservation of the spleen. No postoperative complications were observed. Histological examination revealed complete pathological response of the primary tumor, including the area of earlier invasion into the pancreas; metastasis in one lymph node of the small omentum. The patient is alive with no evidence of disease 20 months after surgery. **Conclusion.** The feasibility of conducting safe multimodal neoadjuvant therapy followed by organ-preserving surgery in a patient with locally advanced gastric cancer (cT4bN2M0) was shown. The effective neoadjuvant therapy resulted in the achievement of complete pathologic response, which is a favorable prognostic factor.

Key words: locally advanced gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy, therapeutic pathomorphosis, surgical treatment.

Введение

Рак желудка является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний человека в мире: по показателю заболеваемости он занимает 6-е место (5,6 %), в структуре онкологической смертности – 3-е место (7,7 %) [1]. Аналогичные высокие показатели сохраняются для рака желудка и в Российской Федерации [2]. В связи с преобладанием III–IV стадий заболевания летальность на первом году с момента установления диагноза составляет около 50 %. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка, особенно с прорастанием опухоли в соседние структуры [3, 4], стимулируют развитие комбинированных подходов к лечению, включая различные варианты неоадьювантной терапии [5–7].

Клиническое наблюдение

Больной Б., 60 лет, госпитализирован в МРНЦ 8 сентября 2020 г. с диагнозом: Рак антрального отдела желудка. Из анамнеза: в августе 2020 г. появились жалобы на общую слабость,

периодические боли в эпигастральной области. Больной обратился в МРНЦ, где на амбулаторном этапе при ФГДС в нижней трети желудка выявлена инфильтративно-язвенная опухоль; гистологически – умереннодифференцированная аденокарцинома. По данным СКТ с внутривенным контрастированием установлена опухоль дистальной трети желудка с признаками вовлечения всех слоев стенки и прорастанием в поджелудочную железу; метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (рис. 1А).

При госпитализации: общее состояние удовлетворительное, ECOG 0. В общем анализе крови умеренная анемия (гемоглобин 99 г/л). Для исключения канцероматоза брюшины 9.09.20 выполнена диагностическая лапароскопия; данных за наличие отдаленных метастазов не получено. По результатам обследования установлен клинический диагноз: рак антрального отдела желудка cT4bN2M0 – IVA ст.

С учетом распространенности опухолевого процесса, после проведения мультидисциплинар-

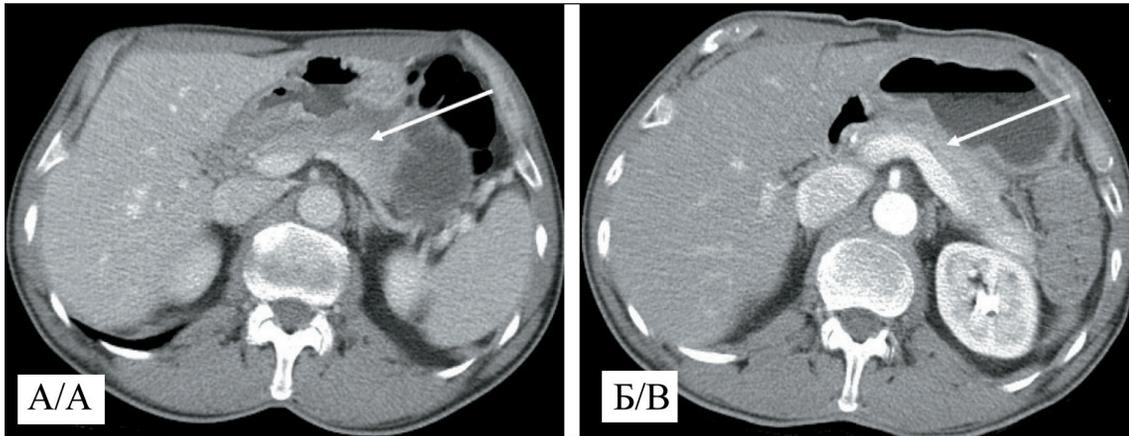


Рис. 1. СКТ органов брюшной полости: А. Опухоль дистальной трети желудка с признаками вовлечения всех слоев стенки и распространения на тело поджелудочной железы (стрелка) до лечения; Б. После химиолучевого лечения размеры опухоли уменьшились с сохранением признаков ее распространения на тело поджелудочной железы (стрелка)

Fig. 1. SCT of the abdominal organs: A. Tumor of the distal third of the stomach with signs of involvement of all layers of the wall and spread to the body of the pancreas (arrow) before treatment; B. After chemoradiation treatment, the tumor size decreased, while the signs of its spread to the body of the pancreas persisted (arrow)

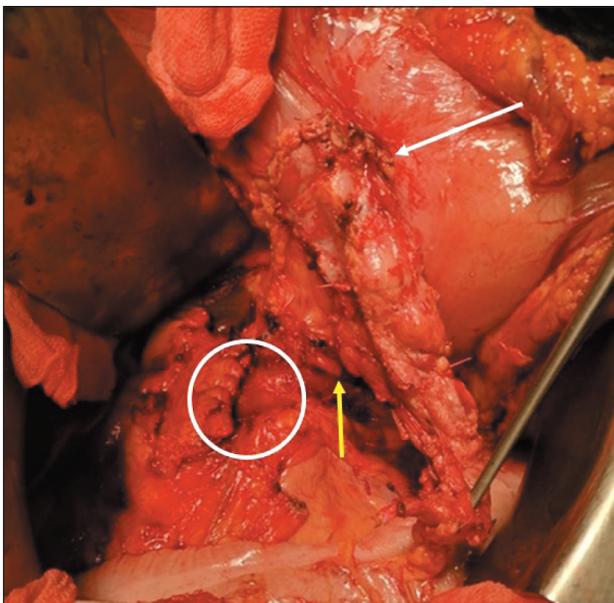


Рис. 2. Фото операционного поля. На снимке представлены: зона прорастания опухоли желудка в поджелудочную железу (белая стрелка); ушитая культя головки поджелудочной железы (белый круг); сохраненные селезеночные сосуды (желтая стрелка)

Fig. 2. Photo of the surgical site. The picture shows: the area of growth of the stomach tumor into the pancreas (white arrow); sutured stump of the pancreas head (white circle); preserved splenic vessels (yellow arrow)

ного консилиума и подписания информированного добровольного согласия, больной был включен в локальное проспективное клиническое исследование (одобрено локальным этическим комитетом, утверждено Ученым советом МРНЦ). В соответствии с протоколом на первом этапе комплексного лечения проведен курс неoadъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии. С 11.09.20 по 27.09.20 проведено 2 курса индукционной химиотерапии по схеме FLOT; осложнений не наблюдали. С 19.10.20 по 20.11.20 проведена химиолучевая терапия до СОД 46 Гр, РОД 2 Гр. Применяли 3D-конформную дистанционную лучевую терапию высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Elekta Synergy S» с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (Wingboard, подголовник F). Химиотерапия проводилась конкурентно препаратами: капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема в течение всего курса ЛТ; оксалиплатин в дозе 85 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед. Курс химиолучевой терапии больной перенес удовлетворительно, наблюдалась гастроинтестинальная токсичность I степени (тошнота) и гематологическая токсичность I степени (нейтропения). При контрольном обследовании по данным СКТ отмечена положительная динамика, заключающаяся в уменьшении размеров первичной опухоли, а также количества и размеров регионарных лимфатических узлов (рис. 1Б).

12 января 2021 г. выполнена операция в объеме спленосохранной дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2, корпокаудальной резекцией поджелудочной железы (рис. 2). При интраоперационной ревизии данных за отдаленные метастазы не получено; опухоль располагалась в антральном отделе желудка по задней стенке, проросла в поджелудочную железу на протяжении около 3,5 см. Выделены

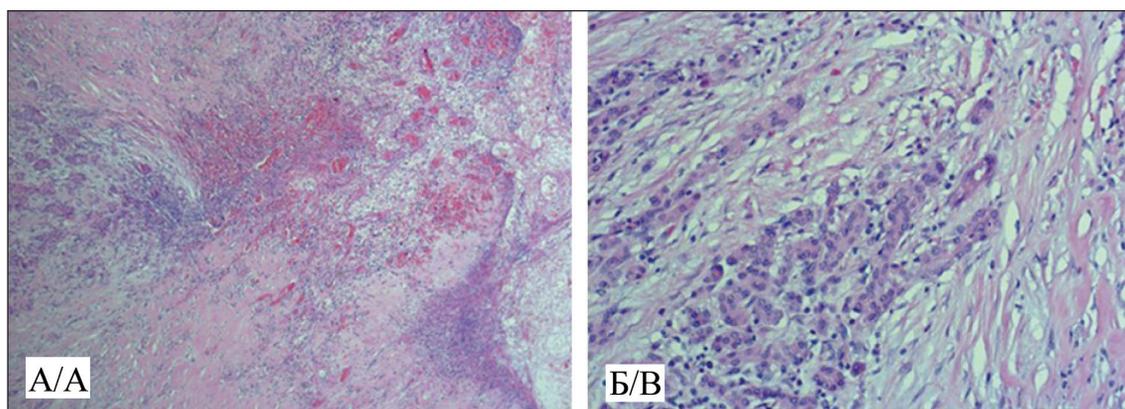


Рис. 3. Микрофото. А. Слизистая желудка замещена организующейся грануляционной тканью с множеством тонкостенных сосудов капиллярного типа с выраженной лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией. На поверхности измененная слизистая покрыта нитями фибрина и детритом. В подслизистом слое рост рыхлой волокнистой соединительной ткани с участками гиалиноза, распространяющейся через всю толщину стенки желудка в прилежащую ткань поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$; Б. Больше увеличение прилежащей к стенке желудка ткани поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 3. Microphoto. A. The gastric mucosa is replaced by organizing granulation tissue with many thin-walled capillary vessels with pronounced lymphocytic and plasmocytic infiltration. On the surface, the altered mucosa is covered with fibrin filaments and detritus. In the submucosal layer, the growth of loose fibrous connective tissue with areas of hyalinosis extending through the entire thickness of the stomach wall into the adjacent tissue of the pancreas. Hematoxylin-eosin staining, $\times 5$. B. Greater increase in the tissue of the pancreas adjacent to the stomach wall. Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$

правые желудочно-сальниковые сосуды, раздельно перевязаны, пересечены, удалены лимфатические узлы 6-й группы. Рассечена гепато-гастральная связка, выделена у основания правая желудочная артерия, перевязана, пересечена; удалены лимфатические узлы 5-й группы. Двенадцатиперстная кишка пересечена на 1 см дистальнее привратника, ее культя перитонизирована кистным швом. Выполнена корпокаудальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезеночной вены. Мобилизована и смещена к препарату клетчатка вдоль общей печеночной и селезеночной артерии, выделены у основания левые желудочные сосуды, перевязаны раздельно, пересечены; удалены лимфатические узлы 9, 7, 8, 10 и 11-й групп. Препарат удален единым блоком. Сформированы позадиободочный гастроэнтероанастомоз на петле по Ру и межкишечный анастомоз. Продолжительность операции – 320 мин, объем кровопотери – 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое исследование операционного материала. Макроскопическое описание: резецированный желудок с большим и малым сальниками, жировой клетчаткой, телом и хвостом поджелудочной железы. На задней стенке желудка с переходом на малую кривизну овальной формы язва, размерами $4,5 \times 2,5$ см, с подрытыми краями, дно которой покрыто фибрином и плотно прилежит к поджелудочной железе. Микроскопическое описание: в области описанного образования слизистая желудка замещена организующейся грануляционной тканью с множеством тонкостенных сосудов капиллярного типа, диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, покрытой ни-

тями фибрина и детритом. В подслизистом слое разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани с участками гиалиноза и с отложением солей кальция, распространяющейся через мышечный слой стенки желудка в ткань поджелудочной железы. Морфологическая картина лечебного патоморфоза первичной опухоли Ia по Becker. В 2 из 14 лимфатических узлов жировой клетчатки большого сальника – субтотальное замещение лимфоидной ткани рыхлой волокнистой соединительной тканью с фиброзом и тонкостенными сосудами капиллярного типа. В 1 из 3 лимфатических узлов жировой клетчатки малого сальника среди выраженного фиброза стромы определяются комплексы аденокарциномы. В краях резекции желудка и поджелудочной железы опухоли не обнаружено (рис. 3А, Б).

Заключительный диагноз: Рак антрального отдела желудка cT4bN2M0 – 4A стадия. 2 курса ПХТ FLOT. Курс химиолучевой терапии (СОД 46 Гр на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин). Спленосохранная дистальная субтотальная резекция желудка D2, корпокаудальная резекция поджелудочной железы (12.01.21); урT0N1M0.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства на 8-е сут после операции. При обследовании через 20 мес (ФГС, СКТ органов грудной и брюшной полостей) данных за рецидив опухоли не получено.

Обсуждение

В начале XXI в. был определен «золотой стандарт» хирургического лечения рака желудка –

адекватный объем вмешательства на первичной опухоли и лимфодиссекция в объеме D2. В дальнейшем попытки расширения вмешательства на желудке и объема лимфодиссекции, принципиальной резекции окружающих органов, вплоть до мультивисцеральных резекций, не привели к улучшению отдаленных результатов лечения и не были включены в современные клинические рекомендации.

Большое число исследований, в том числе рандомизированных, было посвящено сравнительной оценке непосредственных и отдаленных результатов лечения рака желудка дистальной локализации в зависимости от объема вмешательства. Нами проанализированы данные 4 метаанализов, включавших от 1 364 до 5 447 пациентов [8–11]. В результате показано, что при выполнении дистальной субтотальной резекции желудка по сравнению с гастрэктомией послеоперационные осложнения и летальность наблюдались с меньшей либо равной частотой, в то время как показатели 5-летней выживаемости не отличались (по данным одного метаанализа – имелось достоверное преимущество в пользу субтотальной резекции желудка [8]). Таким образом, дистальная субтотальная резекция желудка является оптимальным хирургическим вмешательством, поскольку имеет лучшие непосредственные и равные отдаленные результаты лечения. Нами также изучены результаты метаанализа [12] и крупного рандомизированного исследования [13], посвященных изучению роли спленэктомии в хирургии рака желудка. Авторами показано, что сохранение селезенки приводило к статистически значимому снижению числа послеоперационных осложнений и летальности и не влияло на отдаленные результаты лечения. Следует отметить, что хирургическое лечение рака желудка с инвазией в окружающие органы, в том числе поджелудочную железу, до настоящего времени сопровождается достаточно высокими цифрами послеоперационных осложнений (до 50 %) и послеоперационной летальности (до 15 %), и низкими показателями пятилетней выживаемости [3, 4, 14, 15]. Так, К.К. Lai et al. изучили отдаленные результаты хирургического лечения 295 больных раком желудка с инвазией в окружающие органы, в том числе 168 – в поджелудочную железу. По данным авторов, эта группа пациентов имела наилучший прогноз ($p < 0,001$), ни один больной не прожил 5 лет [15].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 252 с. [*Cancer incidence and mortality in Russia in 2019*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
3. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Роман Л.Д., Самсонов Д.В. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака

В связи с этим в настоящее время основное внимание уделяется разработке и применению различных методов комбинированного воздействия на опухоль, в том числе неoadъювантной терапии [5–7]. По сравнению с послеоперационным воздействием она лучше переносится больными и может быть завершена в абсолютном большинстве случаев, приводит к выраженному лечебному патоморфозу, который является важнейшим фактором благоприятного прогноза. Среди методик неoadъювантной терапии наиболее перспективным признается применение химиотерапии и химиолучевой терапии; безопасность и эффективность подобного подхода в настоящее время изучаются в крупных рандомизированных исследованиях [5, 6]. В приведенном клиническом наблюдении реализована неoadъювантная терапия, включавшая наиболее эффективную схему химиотерапии (FLOT) и хорошо зарекомендовавшую себя в ранее проведенных нами исследованиях схему химиолучевой терапии (конформная лучевая терапия в СОД 46 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне капецитабина и оксалиплатина) [7]. По данным морфологического исследования выявлена полная морфологическая регрессия опухоли, за исключением единичного метастаза в регионарный лимфатический узел. По данным литературы, достижение полного и выраженного лечебного патоморфоза является важным фактором благоприятного прогноза [16]. Гетерогенность первичной опухоли и регионарных метастазов может быть одним из объяснений различного эффекта воздействия на них противоопухолевой терапии [17].

Заключение

В описанном клиническом наблюдении была реализована в полном объеме программа комплексного лечения местнораспространенного рака желудка, включая неoadъювантную полихимиотерапию и химиолучевую терапию. Оптимизация хирургического этапа лечения позволила без ущерба для онкологического радикализма выполнить органосохраняющую R0 операцию, избежать послеоперационных осложнений и улучшить качество жизни пациента. Применение эффективной неoadъювантной терапии привело к достижению выраженного лечебного патоморфоза, что позволяет рассчитывать на благоприятный прогноз, несмотря на исходную распространенную стадию заболевания.

желудка в зависимости от распространения опухоли на различные соседние структуры. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.Н. Пирогова. 2012; 7(2): 28–31. [Karachun A.M., Sinenchenko G.I., Roman L.D., Samsonov D.V. Results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer depending on the spread of the tumor to various adjacent structures. *Bulletin of the N.N. Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2012; 7(2): 28–31. (in Russian)].

4. Bando E., Makuuchi R., Tokunaga M., Tanizawa Y., Kawamura T., Terashima M. Impact of clinical tumor-node-metastasis staging on survival in gastric carcinoma patients receiving surgery. *Gastric Cancer.* 2017; 20(3): 448–56. doi: 10.1007/s10120-016-0637-x.

5. Leong T, Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., GebSKI V., Miller D., Zalberg J., Boussioutas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(8): 2252–8. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.

6. Slagter A.E., Jansen E.P.M., van Laarhoven H.W.M., van Sandick J.W., van Grieken N.C.T., Sikorska K., Cats A., Muller-Timmermans P., Hulshof M.C.C.M., Boot H., Los M., Beerepoot L.V., Peters F.P.J., Hossers G.A.P., van Etten B., Hartgrink H.H., van Berge Henegouwen M.I., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Hillegersberg R., van der Peet D.L., Grabsch H.I., Verheij M. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 877. doi: 10.1186/s12885-018-4770-2.

7. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(1): 5–14. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Silanteva N.K., Agababayan T.A., Sokolov P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Phase 2 multicenter randomized clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(1): 5–14. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14.

8. Qi J., Zhang P., Wang Y., Chen H., Li Y. Does Total Gastrectomy Provide Better Outcomes than Distal Subtotal Gastrectomy for Distal Gastric Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(10). doi: 10.1371/journal.pone.0165179.

9. Kong L., Yang N., Shi L., Zhao G., Wang M., Zhang Y. Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 6795–800. doi: 10.2147/OTT.S110828.

10. Li Z., Bai B., Xie F., Zhao Q. Distal versus total gastrectomy for middle and lower-third gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018; 53: 163–70. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.03.047.

11. Панин С.И., Постолов М.П., Коваленко Н.В., Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Быков А.В. Сравнительная оценка субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии в хирургическом лечении больных раком желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; (11): 93–100. [Panin S.I., Postolov M.P., Kovalenko N.V., Beburishvili A.G., Fedorov A.V., Bykov A.V. Distal subtotal gastrectomy and gastrectomy in surgical treatment of patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020; (11): 93–100. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202011193.

12. Brar S.S., Seevaratnam R., Cardoso R., Law C., Helyer L., Coburn N. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012; 15(1): 89–99. doi: 10.1007/s10120-011-0087-4.

13. Sano T., Sasako M., Mizusawa J., Yamamoto S., Katai H., Yoshikawa T., Nashimoto A., Ito S., Kaji M., Imamura H., Fukushima N., Fujitani K.; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg*. 2017; 265(2): 277–83. doi: 10.1097/SLA.0000000000001814.

14. Бойко В.В., Лазирский В.А., Савву С.А., Лыхман В.Н. Комбинированная резекция желудка и поджелудочной железы в хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка. *Международный медицинский журнал*. 2012; 1: 68–73. [Boyko V.V., Lazirsky V.A., Savvi S.A., Lykhaman V.N. Combined resection of the stomach and pancreas in surgical treatment of locally advanced gastric cancer. *International Medical Journal*. 2012; 1: 68–73. (in Russian)].

15. Lai K.K., Fang W.L., Wu C.W., Huang K.H., Chen J.H., Lo S.S., Li A.F. Surgical impact on gastric cancer with locoregional invasion. *World J Surg*. 2011; 35(11): 2479–84. doi: 10.1007/s00268-011-1246-9.

16. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R., Steccanella F., Turati L., Sgroi G., Barni S. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(9): 1607–16. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.

17. Lee H.H., Kim S.Y., Jung E.S., Yoo J., Kim T.M. Mutation heterogeneity between primary gastric cancers and their matched lymph node metastases. *Gastric Cancer*. 2019; 22(2): 323–34. doi: 10.1007/s10120-018-0870-6.

Поступила/Received 26.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 03.10.2022

Принята к публикации/Accepted 17.10.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Петров Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4559-3613.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1382-5529. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна, врач-патологоанатом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. ORCID: 0000-0002-7957-0115.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скоропад Виталий Юрьевич: разработка концепции и анализ научной работы, клиническая работа, составление черновика рукописи.

Петров Леонид Олегович: разработка концепции и анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, составление черновика рукописи.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич: клиническая часть работы, внесение ценного интеллектуального содержания, составление черновика рукописи.

Колобаев Илья Владимирович: клиническая часть работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна: клиническая часть работы, связанная с проведением морфологического исследования и анализа степени патоморфоза, внесение ценного интеллектуального содержания.

Агабабян Татев Артаковна: клиническая часть работы, связанная с проведением компьютерно-томографического исследования и анализа степени клинической регрессии опухоли, внесение ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Leonid O. Petrov, MD, PhD, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

Dmitriy D. Kudryavtsev, MD, PhD, Senior Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Илья V. Kolobaev, MD, PhD, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Ekaterina S. Zhavoronkova, MD, Pathologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. ORCID: 0000-0002-7957-0115.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

AUTHORS' CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: development of the concept and analysis of research results, drafting of the manuscript.

Leonid O. Petrov: development of the concept and analysis of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, drafting of the manuscript.

Dmitriy D. Kudryavtsev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, drafting of the manuscript.

Илья V. Kolobaev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content

Ekaterina S. Zhavoronkova: morphological study, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

Tatev A. Agababyan: assessment of tumor regression, critical revision of the manuscript for important intellectual content

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Новик А.В. Реактивация иммуноопосредованного колита на фоне таргетной терапии у больной диссеминированной меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 162–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-162-167

For citation: Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Imyanitov E.N., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Novik A.V. Reactivation of immune-related colitis during targeted therapy in a patient with metastatic cutaneous melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 162–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-162-167

РЕАКТИВАЦИЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО КОЛИТА НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов, Г.М. Телетаева,
Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, А.В. Новик

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия. E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Abstract

Обоснование. Известной отличительной чертой иммунотерапии является развитие уникальных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). В основном подобные осложнения возникают в течение первых 3–6 мес иммунотерапии, однако опыт применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) показывает, что иоНЯ могут возникать и после завершения терапии ИКТ, в т. ч. на фоне других режимов противоопухолевого лечения. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай пациентки с метастатической меланомой кожи, у которой на фоне 2-й линии лекарственной терапии отмечалась рецидивирующая иммуноопосредованная диарея II степени. После завершения курса иммуносупрессивной терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) иоНЯ возобновились и были купированы сочетанием месалазина и будесонида (местного ГКС) с последующим снижением его дозы. На фоне поддерживающей противовоспалительной терапии и последующей таргетной терапии комбинацией BRAF- и MEK-ингибиторов, назначенной в связи с прогрессированием заболевания, отмечена реактивация иммуноопосредованного колита. Увеличение дозы местного ГКС до полной вновь позволило успешно купировать осложнение. Противоопухолевая терапия была продолжена в прежнем режиме без повторных эпизодов иоНЯ. **Заключение.** Возобновление иоНЯ при смене режима противоопухолевого лечения диктует необходимость тщательного мониторинга токсичности и подчеркивает важность своевременного подбора оптимального алгоритма лечения для повышения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических больных.

Ключевые слова: диссеминированная меланома кожи, таргетная терапия, иммунотерапия, терапия ингибиторами контрольных точек, отсроченные иммуноопосредованные нежелательные явления, реактивация иммуноопосредованных нежелательных явлений.

REACTIVATION OF IMMUNE-RELATED COLITIS DURING TARGETED THERAPY IN A PATIENT WITH METASTATIC CUTANEOUS MELANOMA

Е.А. Degtiareva, S.A. Protsenko, E.N. Imyanitov, G.M. Teletaeva,
D.Kh. Latipova, A.I. Semenova, A.V. Novik

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Pesochny village, Russia. E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru
68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny village, Russia

Аннотация

Background. The development of unique immune-related adverse events (irAEs) is a known hallmark of immunotherapy. Generally, such complications occur during the first 3–6 months of immunotherapy, however, the experience with immune checkpoint inhibitors (ICIs) shows that irAEs can also occur after completion of ICI therapy, as well as during other anticancer treatment regimens. **Description of the clinical case.** We present a clinical case of a patient with metastatic cutaneous melanoma, who had recurrent events of grade 2 immune-mediated diarrhea during the 2nd line of therapy. After completion of the course of immunosuppressive therapy with systemic glucocorticoids, irAE resumed, and mesalazine and budesonide (local steroid) with subsequent dose reduction were prescribed. Maintenance anti-inflammatory therapy and re-induction of targeted therapy with BRAF- and MEK-inhibitors due to the progression of the disease resulted in the reactivation of immune-mediated colitis. The complication was successfully managed by increasing dose of local steroid to full dose. Anticancer therapy was continued at the same regime without recurrent episodes of irAEs. **Conclusion.** When changing the anticancer treatment regimen, the recurrence of irAEs dictates careful monitoring of toxicity and the importance of timely selection of the optimal treatment algorithm to improve the quality and longevity of cancer patients.

Key words: metastatic cutaneous melanoma, targeted therapy, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, delayed immune-related adverse events, reactivation of immune-related adverse events.

Обоснование

За последние десятилетия применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) совершило прорыв в лечении онкологических больных. Однако иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ), возникающие на фоне иммунотерапии, могут существенно ухудшить качество жизни больного и ограничить дальнейшее проведение специализированного противоопухолевого лечения. В литературе описаны различные варианты иоНЯ в зависимости от вида, количества, степени тяжести поражения органов, кинетика их развития, а также способы купирования данных побочных эффектов [1, 2].

Одним из самых частых иоНЯ считается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь – колит и диарея [1, 2]. Согласно критериям токсичности NCI CTCAE, v. 5.0, колит определяется как воспаление слизистой оболочки толстой кишки, подтвержденное при рентгенологическом, эндоскопическом либо гистологическом обследовании, в то время как диарея представляет собой учащение частоты стула и/или неоформленный либо жидкий стул. Среди больных меланомой кожи токсичность ЖКТ чаще регистрируется при применении анти-CTLA-4 моноклональных антител: частота диареи достигает 54 %, колита – 22 % [3]. Летальность вследствие иммуноиндуцированного колита также выше при терапии ипилимумабом (40–70 %) и ниже при комбинированной иммунотерапии (11–37 %) и монотерапии PD-1/PD-L1 ингибиторами (17 %) [4]. По некоторым данным, только терапия анти-PD-1 моноклональными антителами в отличие от анти-PD-L1 препаратов ассоциируется со смертельным исходом (6 и 0 % соответственно) [4].

Диагностика иммуноопосредованного колита – задача сложная, поскольку клинические проявления часто атипичны и неспецифичны, имитируя другие патологические состояния, такие как

бактериальная кишечная инфекция или диарея, связанная с приемом дополнительных лекарственных средств. Комплексный подход к диагностике осложнения включает в себя эндоскопическую и гистологическую оценку слизистой оболочки толстой кишки. Типичные признаки иммуноиндуцированного колита при колоноскопии – гиперемия, отек, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, изъязвления и контактные кровотечения, хотя в некоторых случаях слизистая оболочка внешне может быть абсолютно нормальной. При выраженных клинических проявлениях (\geq III степени тяжести) рекомендовано проведение КТ органов брюшной полости, по результатам которой можно выявить утолщение стенок толстой кишки, потерю гаустрации, повышение плотности перивисцеральной жировой клетчатки [5]. В ряде случаев при подозрении на иоНЯ со стороны ЖКТ дополнительно рекомендованы посев кала на патогенную кишечную микрофлору, выполнение копрограммы, а также анализ на определение токсинов клостридий (*Cl. Difficile*) А и В в стуле, фекального кальпротектина или лактоферрина для исключения инфекционной природы патологического процесса.

Алгоритм терапии иммуноопосредованного колита/диареи зависит от степени тяжести клинических проявлений [6, 7]. Решающее значение имеет раннее назначение глюкокортикостероидов (ГКС), противодиарейной и симптоматической терапии, направленной на восполнение потерь жидкости и запасов электролитов. При неэффективности терапии ГКС в течение первых 48–72 ч рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ингибитора фактора некроза опухоли- α (инфликсимаба) либо антагониста $\alpha 4\beta 7$ -интегрина (ведолизумаба) [6, 7]. Следует помнить, что у пациентов, получающих терапию инфликсимабом или ведолизумабом, повышен риск развития туберкулеза, поэтому перед назначением этих препаратов зарубежные авторы рекомендуют предварительно исключить наличие

латентной/активной формы туберкулеза [7–9]. Иммунотерапию следует прервать при развитии токсичности II степени тяжести и выше. Решение о возобновлении лечения должно приниматься в индивидуальном порядке и не рекомендовано при серьезных иоНЯ [6, 7].

Нами представлен клинический случай пациентки с метастатической меланомой, у которой при очередной смене режима терапии с ИКТ на таргетные препараты развилась реактивация иммуноопосредованного колита, проявляющегося в виде абдоминальных болей спастического характера.

Клинический случай

Пациентке К., 60 лет, в 2017 г. выполнено иссечение невуса на коже передней брюшной стенки живота. По результатам гистологического и молекулярно-генетического исследований выявлена узловатая меланома кожи III стадии (pT1aN2c), BRAF V600E+. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением, адъювантная терапия не назначалась. Через год при плановом ПЭТ/КТ-контроле всего тела отмечена картина метаболчески активного подмышечного лимфатического узла слева, подозрительного на метастаз, в связи с чем в июне 2018 г. выполнена лимфодиссекция левой подмышечной области. Гистологическое заключение: метастазы эпителиоидноклеточной беспигментной меланомы в 2 из 5 лимфоузлов.

Для дальнейшего обследования и определения тактики лечения пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где после инструментального обследования и исключения диссеминированного процесса предложено в качестве адъюванта лечение аутологичной дендритно-клеточной вакциной (АДКВ). С августа 2018 по май 2019 г. суммарно выполнено 11 введений АДКВ, лечение переносила без значимых осложнений.

При контрольном обследовании в мае 2019 г. зафиксировано появление внутрикожных метастазов. Учитывая молекулярный статус опухоли, в качестве I-й линии системного лечения начата терапия комбинацией BRAF/MEK-ингибиторов (вемурафенибом и кобиметинибом) в стандартных дозах. Назначенную терапию пациентка получала в течение 6 мес (с июня по декабрь 2019 г.), максимальный эффект лечения – частичный регресс (согласно критериям RECIST 1.1). Лечение сопровождалось развитием серозной ретинопатии II степени, фолликулярно-папиллярной сыпи III степени, солнечных ожогов III степени, диареи II степени и повышением трансаминаз I степени. После купирования всех нежелательных явлений было рекомендовано продолжить лечение вемурафенибом и кобиметинибом с редуцией доз обоих препаратов на 25 %, однако по месту жительства лечение продолжено только вемурафенибом в монорежиме в дозе 720 мг/сут. На фоне редуци-

рованных доз вемурафениба отмечалось возобновление сыпи III степени, при этом по данным очередного контрольного обследования сохранился частичный регресс. Принято решение о смене комбинации таргетных препаратов на дабрафениб и траметиниб. Данный режим продемонстрировал приемлемую токсичность: повышение уровня глюкозы и гамма-глутамилтранспептидазы до I степени.

В марте 2020 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в легких. В качестве 2-й линии назначена иммунотерапия анти-PD-1 и анти-CTLA-4 моноклональными антителами (ниволумаб в сочетании с ипилимумабом). С апреля по июнь 2020 г. выполнено 4 введения комбинации иммунопрепаратов без нежелательных явлений. Далее начата поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 240 мг 1 раз в 2 нед. На следующий день после 1-го введения ниволумаба появились жалобы на головные боли и жидкий стул до 5 раз в сут. При обследовании токсинов A и B *Cl. difficile* не выявлено, данных за колит при колоноскопии не получено. Иммунотерапия приостановлена до разрешения токсичности. На фоне стандартной терапии ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут внутривенно, расчетная доза – 60 мг/сут), симптоматической терапии сульфасалазином и энтеросорбентом, а также соблюдения соответствующей диеты иоНЯ в течение последующих 2 дней было купировано. Через 3 нед консервативного лечения при снижении дозы преднизолона до 17,5 мг/сут у пациентки снова появились жалобы на диарею I степени тяжести. Учитывая признаки реактивации диареи, доза преднизолона была увеличена до предыдущего уровня (20 мг/сут внутрь), что снова позволило купировать симптомы. После повторного снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут (через 2 мес после 1-го введения ниволумаба) выполнено 2-е введение иммунного препарата, что через 3 дня после инфузии привело к повторному эпизоду диареи II степени. Нежелательное явление купировано метилпреднизолоном в дозе, эквивалентной преднизолону 1 мг/сут. Иммунотерапия не возобновлялась, пациентка находилась под динамическим наблюдением с соответствующими рекомендациями.

В сентябре 2020 г. при контрольном обследовании ранее описанные очаги в легких не визуализируются, однако отмечено появление двух очагов в левой молочной железе. Для исключения псевдопрогрессирования заболевания через 4 нед проведен КТ-контроль, по данным которого отмечено незначительное увеличение контрольных очагов. Для уточнения природы образований в левой молочной железе выполнена эксцизионная биопсия. Гистологически подтвержден метастаз злокачественной эпителиоидноклеточной беспигментной меланомы в коже левой молочной железы.

При повторном инструментальном обследовании в конце ноября 2020 г. – продолженный рост очагов в левой молочной железе. Вместе с этим в декабре 2020 г., после завершения курса ГКС (общая продолжительность иммуносупрессивной терапии – 5 мес), у пациентки возобновилась диарея до 6 раз в сут. Терапия пробиотиками и сорбентами по месту жительства – без положительной динамики. По рекомендации гастроэнтеролога назначена противовоспалительная терапия месалазином и буденофальком в стандартных дозах.

При осмотре у онколога в январе 2021 г. выраженность диареи уменьшилась до I степени. По решению мультимедицинской комиссии, с учетом дальнейшего прогрессирования процесса и манифестации иммуноопосредованной диареи II степени после отмены иммуносупрессивной терапии, в качестве 3-й линии рекомендована реиндукция таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами в полных дозах с продолжением противовоспалительной терапии. С конца января 2021 г. начат прием дабрафениба и траметиниба. Через 3 нед лечения пациентка отметила появление болей спастического характера по ходу всего кишечника, возникающих через 5–10 мин после приема пищи или жидкости без нарушения стула. Состояние расценено как обострение иммуноопосредованного колита. После увеличения дозы буденофалька с 6 мг до 9 мг в сут и продолжения терапии месалазином иоНЯ купировано. На момент осмотра в сентябре 2021 г. больная продолжала получать таргетную терапию в прежнем режиме с сохранением частичного регресса опухоли. Явления диареи более не повторялись.

Обсуждение

Кинетика развития иоНЯ хорошо охарактеризована. Медиана развития гастроинтестинальной токсичности обычно составляет 5–10 нед от начала применения ИКТ [10]. Однако в литературе встречаются данные о появлении иоНЯ спустя длительное время после прекращения курса иммунотерапии. Подобные иоНЯ называются отсроченными или отдаленными и изучены в гораздо меньшей степени [11]. Одной из причин является ограниченное по времени наблюдение за пациентами в клинических исследованиях: обычно о нежелательных явлениях сообщается максимум через 90 дней после последнего введения ИКТ, что

не позволяет зафиксировать более поздние осложнения терапии. В 2019 г. М.А. Couey et al. провели исследование, согласно результатам которого отсроченные иоНЯ могут возникать через 3–28 мес после прекращения лечения (медиана – 6 мес) [12]. Например, описан случай развития отдаленного пембролизумаб-индуцированного колита спустя 23 мес после завершения лечения по поводу диссеминированной меланомы кожи [13]. Первоначально данному пациенту был установлен диагноз: Синдром Огилви (синдром псевдообструкции толстой кишки), что потребовало назначения неостигмина метилсульфата, однако позже в связи с неэффективностью проводимой консервативной терапии была выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Результаты гистологического исследования операционного материала подтвердили иммуноопосредованный генез заболевания. Примечательно, что пациент был выписан через 35 дней после госпитализации без дополнительного назначения иммуносупрессивной терапии.

Особой проблемой является проявление отдаленной токсичности ИКТ на фоне последующего режима противоопухолевой терапии. Подобная ситуация требует тщательного подхода к дифференциальной диагностике, определения этиологии патологического процесса и решения вопроса о необходимости назначения терапии ГКС. В приведенном нами клиническом случае иммуноопосредованная диарея возникла вновь спустя 4 мес после последнего введения ниволумаба. Применение местных ГКС позволило нивелировать симптомы заболевания, однако последующая таргетная терапия сопровождалась возобновлением колита. Успешное разрешение данного нежелательного явления ГКС подтверждает его связь с иммунотерапией. При этом, несмотря на неудовлетворительную переносимость терапии ИКТ, у пациентки длительное время сохраняется частичный регресс опухоли.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность реактивации иоНЯ на фоне таргетной терапии. Правильная интерпретация клинической ситуации позволяет успешно купировать подобные осложнения, выбрать оптимальную лечебную тактику и достичь длительного контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity. CA Cancer J Clin. 2020; 70(2): 86–104. doi: 10.3322/caac.21596.
2. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., Lamine F., Maillard M., Fraga M., Shabafrouz K., Ribi C., Cairoli A., Guex-Crosier Y., Kuntzer T., Michelin O., Peters S., Coukos G., Spertini F., Thompson J.A., Obeid M. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol. 2019; 16(9): 563–80. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
3. Gupta A., De Felice K.M., Loftus E.V. Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(4): 406–17. doi: 10.1111/apt.13281.

4. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F., Zhao S., Das S., Beckermann K.E., Ha L., Rathmell W.K., Ancell K.K., Balko J.M., Bowman C., Davis E.J., Chism D.D., Horn L., Long G.V., Carlino M.S., Lebrun-Vignes B., Eroglu Z., Hassel J.C., Menzies A.M., Sosman J.A., Sullivan R.J., Moslehi J.J., Johnson D.B. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4(12): 1721–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923. Erratum in: JAMA Oncol. 2018; 4(12): 1792.
5. Cramer P., Bresalier R.S. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. Curr Gastroenterol Rep. 2017; 19(1): 3. doi: 10.1007/s11894-017-0540-6.
6. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А.,

Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10(3s2): 168–99. [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershtein L.M., Zhukova N.V., Novik A.V., Nosov D.A., Petenko N.N., Semenova A.I., Chubenko V.A., Kharkevich G.Yu., Yudin D.I. Practical Guidelines for the Management of Immune-Mediated Adverse Events. Malignant tumours. Russian Society of Clinical Oncology. 2020; 10(3s2): 168–99. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50.

7. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf [cited 2022 Mar 30].

8. Keane J., Gershon S., Wise R.P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwietzman W.D., Siegel J.N., Braun M.M. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001; 345(15): 1098–104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.

9. Ng S.C., Hilmi I.N., Blake A., Bhayat F., Adsul S., Khan Q.R., Wu D.C. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. Inflamm Bowel Dis. 2018; 24(11): 2431–41. doi: 10.1093/ibd/izy153.

10. Marthey L., Mateus C., Mussini C., Nachury M., Nancey S., Grange F., Zallot C., Peyrin-Biroulet L., Rahier J.F., Bourdier de Beauregard M., Mortier L., Coutzac C., Soularue E., Lanoy E., Kapel N.,

Planchard D., Chaput N., Robert C., Carbonnel F. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016; 10(4): 395–401. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv227.

11. Owen C.N., Bai X., Quah T., Lo S.N., Allayous C., Callaghan S., Martinez-Vila C., Wallace R., Bhawe P., Reijers I.L.M., Thompson N., Vanel-la V., Gerard C.L., Aspeslagh S., Labianca A., Khattak A., Mandala M., Xu W., Neyns B., Michielin O., Blank C.U., Welsh S.J., Haydon A., Sandhu S., Mangana J., McQuade J.L., Ascierto P.A., Zimmer L., Johnson D.B., Arance A., Lorigan P., Lebbé C., Carlino M.S., Sullivan R.J., Long G.V., Menzies A.M. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. Ann Oncol. 2021; 32(7): 917–25. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.204.

12. Couey M.A., Bell R.B., Patel A.A., Romba M.C., Crittenden M.R., Curti B.D., Urba W.J., Leidner R.S. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. J Immunother Cancer. 2019; 7(1): 165. doi: 10.1186/s40425-019-0645-6.

13. Sarofim M., Winn R. Rare case of delayed onset colitis due to immunotherapy for malignant melanoma. ANZ J Surg. 2019; 89(10): 472–3. doi: 10.1111/ans.14768.

Поступила/Received 04.04.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 30.09.2022

Принята к публикации/Accepted 17.10.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дегтярёва Екатерина Александровна, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru. SPIN-код: 2273-1260. ORCID: 0000-0001-8533-1770.

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Телетаева Гульфия Мидхатовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9365-8554.

Латинова Дилором Хамидовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8906-0370.

Семенова Анна Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4538-8646.

Новик Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Дегтярёва Екатерина Александровна: разработка концепции научной работы, составление черновика статьи, поиск и анализ литературы.

Проценко Светлана Анатольевна: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Имянитов Евгений Наумович: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Телетаева Гульфия Мидхатовна: анализ клинического случая.

Латинова Дилором Хамидовна: анализ клинического случая.

Семенова Анна Игоревна: анализ клинического случая.

Новик Алексей Викторович: предоставление первичной документации, анализ клинического случая.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 20-15-00244).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое соглашение

От пациентки получено информированное согласие на публикацию клинического случая.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Degtiareva, MD, Oncologist, Postgraduate of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8533-1770.

Svetlana A. Protsenko, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Gulfiia M. Teletaeva, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9365-8554.

Dilorom Kh. Latipova, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8906-0370.

Anna I. Semenova, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4538-8646.

Aleksei V. Novik, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2430-7409.

AUTHORS CONTRIBUTION

Ekaterina A. Degtiareva: study conception, drafting of the manuscript, data collection and analysis.

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

Evgeny N. Imyanitov: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Gulfiia M. Teletaeva: data analysis.

Dilorom Kh. Latipova: data analysis.

Anna I. Semenova: data analysis.

Aleksei V. Novik: data analysis.

Funding

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 20-15-00244).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical Statement

Informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЛАРИСЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ КОЛОМИЕЦ



12 августа 2022 г. исполнилось 65 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки РФ Ларисе Александровне Коломиец.

Лариса Александровна Коломиец в 1980 г. с отличием окончила Томский медицинский институт по специальности «лечебное дело». Свой профессиональный путь Л.А. Коломиец начала с Томского медицинского института: в 1980 г. поступила в ординатору, с 1982 по 1987 г. работала на кафедре акушерства и гинекологии. В 1987 г. стала сотрудником НИИ онкологии СО РАМН, где работает до настоящего времени. В 1986 г. Л.А. Коломиец защитила кандидатскую диссертацию, в 1997 г. – докторскую диссертацию. В 1992 г. она была избрана по конкурсу руководителем отделения профилактики и ранней диагностики опухолей, с 2001 г. и до настоящего времени является заведующей отделением гинекологии. В 2003 г. ей присвоено звание профессора по специальности «онкология», а в 2014 г. – почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ». Л.А. Коломиец – профессор кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета.

Л.А. Коломиец является одним из ведущих российских ученых в области онкогинекологии, основателем сибирской школы онкогинекологов, активно занимающейся проблемами диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы. Ее исследования вносят серьезный вклад в развитие отечественной науки и отличаются значимой практической направленностью. В 2001 г. Л.А. Коломиец была инициатором создания гинекологического отделения в НИИ онкологии.

Приоритетными направлениями ее научной деятельности являются: изучение эпидемиологических и клинических аспектов папилломавирусной инфекции как причины развития рака шейки матки на территории Сибири и Дальнего Востока; изучение гормональных, биохимических и молекулярно-генетических аспектов рака яичников и рака эндометрия у больных с метаболическим синдромом; разработка и апробация новых методов лечения гинекологического рака с внедрением малоинвазивных лапароскопических и органосохраняющих методов; разработка и оценка диагностической эффективности методики радионуклидной детекции «сторожевых» лимфоузлов при раке шейки матки и эндометрия. Комплексное исследование особенностей метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия позволило не только разработать новую схему метаболизма эстрогенов у больных с данной патологией, но и создать новые методологические подходы к формированию групп повышенного онкологического риска. Разработаны новые медицинские технологии по прогнозированию развития рака эндометрия у больных с миомой матки и метаболическим синдромом, что позволяет оценить индивидуальный риск развития рака, повысить эффективность ранней диагностики и оптимизировать сроки динамического наблюдения больных раком эндометрия. Разработан новый способ диагностики перитонеального канцероматоза при рецидиве рака яичников, который способствует своевременному выявлению прогрессирующего заболевания и тем самым повышению эффективности лечения. Одним из приоритетных направлений

научных исследований Л.А. Коломиец в последние 10 лет является разработка органосохраняющего лечения у больных гинекологическим раком. Под ее руководством разработан оригинальный способ «Органосохраняющее лечение инвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста», заключающийся в радикальной трахелэктомии с формированием запирающего аппарата шейки матки и укрепления зоны маточно-влагалищного анастомоза имплантатом из никелида титана. Этот способ лечения инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста позволяет не только победить злокачественное новообразование без снижения радикализма лечения, но и сохранить репродуктивную функцию, что отвечает стратегии научно-технологического развития Российской Федерации на долгосрочный период до 2035 г. (Указ президента РФ от 01.12.2016 г. № 642) в части реализации приоритета «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологическому здравоохранению и технологиям здоровьесбережения...»

Под руководством Л.А. Коломиец защищены патентами РФ новые методы комбинированного лечения больных гинекологическим раком. Впервые разработана комплексная программа восстановительной терапии больных гинекологическим раком молодого возраста по окончании противоопухолевого лечения в условиях местного реабилитационного центра. Разработанная программа позволила повысить качество жизни этой категории больных, снизить уровень инвалидизации и повысить частоту их возвращения к активной трудовой деятельности.

Л.А. Коломиец активно способствует развитию международного сотрудничества. В 2012 г. благодаря ее инициативе был получен международный грант Европейского общества гинекологов-онкологов (ESGO) для организации научно-практической конференции с международным участием рабочей группы ESGO «Рак шейки матки: профилактика, диагностика, лечение» и проведения хирургических мастер-классов ведущими онкогинекологами Европы. Профессор Л.А. Коломиец являлась главным исполнителем в 7 международных исследованиях по апробации новых схем лечения гинекологического рака.

Профессор Л.А. Коломиец является автором и ответственным исполнителем трех областных целевых программ: «Профилактика онкологических заболеваний и меры по реабилитации женщин репродуктивного возраста, перенесших их в 2006 г.»; «Профилактика онкогинекологических заболеваний и реабилитация женщин, перенесших указанные заболевания в 2008–2010 гг.»; «Неотложные мероприятия по совершенствованию онкологической помощи населению Томской области на 2011–2013 гг.». При их реализации на

базе НИИ онкологии впервые в Томске был открыт кабинет иммунопрофилактики и начата вакцинопрофилактика рака шейки матки, что позволило на принципиально новом уровне решать эту проблему в подростковом возрасте, разработать и внедрить малоинвазивные, органосохраняющие подходы к профилактике рака эндометрия. Большой вклад Л.А. Коломиец в реализацию этой программы на территории Томской области был отмечен благодарностью Комитета Совета Федерации по социальной политике Федерального собрания РФ.

Профессор Л.А. Коломиец является автором более 500 научных публикаций, из них 18 монографий, 40 патентов и авторских свидетельств, в том числе один евразийский и зарубежный патент, 18 новых медицинских технологий, 6 методических пособий и руководств для врачей. Под ее руководством защищено 6 докторских и 17 кандидатских диссертаций.

Л.А. Коломиец ведет активную преподавательскую деятельность на кафедре онкологии СибГМУ, проводит элективные лекционные курсы по проблемам онкогинекологии, участвует в работе государственной экзаменационной комиссии СибГМУ. Активно занимается повышением квалификации врачей по онкологии в регионе Сибири и Дальнего Востока. Была организатором 14 научно-практических конференций и семинаров, в том числе 3 конференций международного и всероссийского уровня.

Профессор Л.А. Коломиец является членом ученого совета НИИ онкологии Томского НИМЦ, членом объединенного ученого совета ТНИМЦ, заместителем председателя диссертационного совета при НИИ онкологии Томского НИМЦ, членом диссертационных советов при НИИ генетики ТНИМЦ и при Сибирском государственном медицинском университете, членом редколлегий журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» (г. Москва) и «Сибирского онкологического журнала» (г. Томск).

За большие достижения в научной и образовательной деятельности, личный вклад в практическое здравоохранение Л.А. Коломиец была номинирована на грант регионального благотворительного фонда содействия отечественной медицине при Президиуме РАМН (2002–2003). Была награждена юбилейной медалью «400 лет Томску» (2004), почетной грамотой Администрации Томской области (2007), нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (2007), почетной грамотой Думы г. Томска (2009). В 2010 г. стала лауреатом Томской области в области науки, образования и здравоохранения. Награждена почетной грамотой Думы г. Томска (2012), благодарностью Комитета Совета Федерации Федерального Собрания РФ (2012), законодательной Думой ТО награждена серебряным памятным знаком «Герб

Томской области» (2014), благодарственным письмом Администрации Томской области (2016), в 2017 г. во второй раз стала лауреатом Томской области в области науки, образования и здравоохранения, награждена почетной грамотой Российской

академии наук (2017), в 2019 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН», награждена почетной грамотой Администрации Томской области (2020).

Коллектив сотрудников Научно-исследовательского института онкологии и редколлегия «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Ларису Александровну Коломиец с юбилеем и желают ей сохранить на долгие годы крепкое здоровье, бодрость духа и увлеченность научным поиском.

К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ИЛЬИ ИВАНОВИЧА АНИСЕНИ



2 августа 2022 г. исполнилось 65 лет кандидату медицинских наук, старшему научному сотруднику отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, онкологу высшей квалификационной категории Илье Ивановичу Анисене.

Илья Иванович Анисени в 1980 г. окончил Томский медицинский институт и был принят на работу в Сибирский филиал ВОНЦ РАМН СССР. По окончании ординатуры и аспирантуры в ВОНЦ (г. Москва) в 1985 г. им защищена кандидатская диссертация. При его непосредственном участии в Томском НИИ онкологии начата работа по внедрению и совершенствованию органосохраняющего лечения при опухолевых поражениях опорно-двигательного аппарата в регионе Сибири и Дальнего Востока. Совместно с проф. Ю.В. Ланцманом и сотрудниками отделения с 1986 г. стали проводиться комбинированные виды лечения при опухолях позвоночника и костей таза. Особый интерес И.И. Анисени проявлял к цифровым технологиям, что позволило уже в конце 90-х гг. освоить заочные телемедицинские консультации и вести цифровой анализ данных обследования.

И.И. Анисени внедрил в работу отделения общей онкологии современные схемы химиотерапии. Им освоены такие оригинальные направления, как внутрикостное введение цитостатиков для регионарной химиотерапии, электростимуляция регенерации, двухэтапная пластика с применением временных конструкций после широких резекций суставов. Проанализированы клинические наблюдения по интраоперационной лучевой терапии на отечественном малогабаритном бетатроне, которые улучшили показатели комбинированного

лечения при местнораспространенных саркомах мягких тканей, позволили одновременно осуществить комбинированное лечение и онкологическое эндопротезирование, сократили сроки лечения. Более 30 лет он посвятил изучению нового класса пластического материала в онкологии – никелида титана, на основе которого создана и активно применяется в клинической практике не имеющая мировых аналогов модульная конструкция для восстановления дефектов каркаса грудной клетки любых локализаций и размеров.

И.И. Анисени является инициатором изучения эпидемиологии опухолевых поражений опорно-двигательного аппарата в Сибири. В настоящее время им активно изучаются малоинвазивные эндоскопические технологии при различных внутрикостных процессах, которые позволяют расширить паллиативную и радикальную помощь большим со злокачественными новообразованиями костной системы. Работы последних 5 лет позволили И.И. Анисене быть в мировом тренде по формированию нового взгляда на применение 3D-технологий, прототипирования, печати менее травматичных, более интегрируемых конструкций опорно-двигательного аппарата (мини-протезы). По его инициативе создана первая в стране онко-ортопедическая 3D-лаборатория.

И.И. Анисени является автором более 200 научных работ, соавтором 12 монографий, имеет 21 патент на изобретения и базы данных. Под его руководством защищены 4 кандидатские диссертации. Большая часть разработок опирается на отечественные материалы: компактный ручной криодеструктор, шовный материал с биомеханиче-

скими свойствами, внутрикостный спиралевидный фиксатор, многоканальный внутритканевой терморегистратор, ультразвуковой деструктор «Ярус» высокой мощности, универсальный многоканальный прибор для гипертермии и термоабляций «Феникс-2». И.И. Анисеня – активный участник и инициатор теоретических и прикладных исследований по инновационным покрытиям имплантатов, по изучению поведения костной ткани под воздействием термических факторов. Он является лидером ортопедической онкологии в Сибири и Дальнем Востоке, осваивая мировые достижения и разрабатывая собственные оригинальные подходы в диагностике и лечении.

За многолетний добросовестный труд Илья Иванович Анисеня награжден юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), почетной грамотой департамента здравоохранения Томской области (2007), благодарственным письмом томской организации Профсоюза работников здравоохранения РФ (2008), нагрудным знаком некоммерческой организации «Ассоциация онкологических организаций Сибири и Дальнего Востока» (2016), почетным званием «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), благодарственным письмом Думы города Томска (2019), юбилейным знаком «75 лет Томской области» (2019).

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакция «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Илью Ивановича Анисеню с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и успешной реализации всех творческих планов.

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА ВАЛЕРИЯ АЛЕКСЕЕВИЧА ТРУФАКИНА



4 октября 2022 г. ушел из жизни доктор медицинских наук, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, известный ученый в области иммуноморфологии, теоретической медицины и здравоохранения Труфакин Валерий Алексеевич.

В.А. Труфакин родился 7 сентября 1939 г. в селе Екатеринославка Октябрьского района Амурской области. В 1962 г. он окончил лечебный факультет Благовещенского медицинского института, работал ассистентом, а затем доцентом и старшим преподавателем кафедры гистологии. В 1968 г. защитил кандидатскую, а в 1981 г. – докторскую диссертацию; в 1985 г. утвержден в ученном звании профессора; в 1986 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1991 г. – действительным членом АМН СССР (ныне РАН).

В 1969 г. Валерий Алексеевич Труфакин приглашен старшим научным сотрудником Новосибирского мединститута для работы в составе инициативной группы по организации Сибирского филиала Академии медицинских наук СССР (с 1979 г. – отделение АМН СССР). С 1970 г. В. А. Труфакин работал в СО АМН (РАМН). В 1970–81 гг. он был ученым секретарем и заведующим лабораторией иммуноморфологии Института клинической и экспериментальной медицины, в 1981–91 гг. – заведующим лабораторией иммуноморфологии Института клинической иммунологии, с 1991 г. – возглавлял лабораторию иммуноморфологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, в 1992–2012 гг. В.А. Труфакин – директор Института физиологии СО РАМН, в 2012–16 гг. – научный руководитель Института физиологии СО РАМН, с 2017 г. – научный консультант. Томского НИМЦ.

В 1987–89 гг. В.А. Труфакин был заместителем председателя президиума СО АМН СССР, в 1989 г. – председателем Сибирского отделения Академии медицинских наук, вице-президентом АМН.

Работы академика В.А. Труфакина посвящены актуальным вопросам теоретической и клинической иммунологии, гистологии. Им создано новое научное направление по изучению анатомо-физиологической организации лимфоидной системы, особенности которой проявляются в оптимальном соотношении популяции иммунокомпетентных клеток и обусловлены комплексом процессов пролиферации, дифференцировки, кооперации, миграции и гибели лимфоцитов. Для экспериментальной медицины представляет интерес его научное положение о том, что в основе ключевого звена патогенеза аутоиммунных заболеваний – дисбаланса популяций лимфоцитов – лежит рассогласование как процессов пролиферации и дифференцировки, так и нейроэндокринных регуляторных факторов, а тимус является ведущим в развитии аутоиммунной патологии. Для клинической медицины представляют интерес данные о влиянии на лимфоидную ткань соматотропного гормона, тироксина, тимозина, Т-активина и других иммуномодуляторов, а также разработанные подходы к лечению и профилактике ряда аутоиммунных заболеваний указанными препаратами.

Важнейшим и приоритетным направлением исследований академика В.А. Труфакина является изучение пространственно-временной организации иммунной системы и выявление фундаментальных закономерностей лимфоэндокринных взаимоотношений. Новым в этой серии работ явились данные

о биоритмологической организации лимфоидной системы, ее адаптации и дезадаптации к действию повреждающих факторов и роли в этом временного рассогласования формообразовательных процессов и их эндокринной регуляции. Им разработаны принципиально новые методы ранней диагностики иммунных заболеваний и иммунохронотерапии, способствующие повышению эффективности лечения ряда заболеваний.

Валерий Алексеевич Труфакин, проявляя незаурядные способности ученого и организатора, вел большую научно-организационную работу, уделял много сил и времени вопросам сохранения и развития научного потенциала Сибири, проведению кооперативных исследований, взаимодействию с администрациями регионов Сибири и Дальнего Востока. Под его руководством проведено реформирование структуры Сибирского отделения РАМН; велись поиски рациональных форм интеграции как внутри научных коллективов, так и со структурами федеральной и региональной власти; проведен комплекс мер по сосредоточению ресурсов на приоритетных направлениях медицинской науки.

Являясь в разные годы членом Международной академии экологии и природопользования, Международного Совета Союза по приполярной медицине, Международной академии информатики при ООН и Международной академии наук, Российской академии естественных наук, членом всероссийских обществ иммунологов, морфологов и лимфологов, председателем Диссертационного совета при Институте физиологии СО РАМН, председателем Межведомственного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, членом Координационного совета по приоритетным направлениям и технологии живых систем, академик В.А. Труфакин проводил плодотворную научно-организационную работу в развитии медицинской науки и здравоохранения.

В 2000 г. академик В.А. Труфакин назначен представителем Министерства здравоохранения РФ в Сибирском федеральном округе. При его непосредственном участии проведены 4 совместных выездных заседания президиума СО РАМН, Координационного совета по здравоохранению в Сибирском федеральном округе и совета Меж-

региональной ассоциации «Здравоохранение Сибири» по актуальным для региона проблемам. Под руководством В.А. Труфакина расширилось сотрудничество СО РАМН с Сибирским отделением РАН: проведены три совместные сессии, посвященные новым медицинским технологиям; выпущены два сборника разработок для внедрения в практику здравоохранения; заключено соглашение о сотрудничестве Сибирских отделений РАН и РАМН; определены приоритетные направления сотрудничества.

Валерий Алексеевич Труфакин входил в состав Совета по присуждению премий Правительства РФ в области науки и техники; являлся главным редактором журнала «Бюллетень СО РАМН»; членом редколлегии журналов «Вестник РАМН» и др.; президентом Сибирского независимого университета. Научная деятельность академика В.А. Труфакина получила широкую известность и признание в стране и за рубежом. Им опубликовано более 400 научных трудов, из них – 21 монография, 12 учебных пособий и руководств, 5 патентов и авторских свидетельств. Большое внимание В.А. Труфакин уделял вопросам подготовки кадров высшей квалификации. Им создана сибирская научная школа иммуноморфологов. Под его руководством защищено 5 докторских и 16 кандидатских диссертаций.

Результаты научных исследований академика В.А. Труфакина получили высокую оценку научной общественности России. В 1999 г. ему присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание основ и применение методов общеклинической и профилактической лимфологии; в 2000 г. – премия РАМН им. Н.И. Пирогова за цикл работ «Фундаментальные основы развития медицинской науки и реализация их в Сибири». За большой вклад в развитие медицинской науки и подготовку высококвалифицированных специалистов Валерий Алексеевич Труфакин был награжден медалью «За трудовую доблесть» (1976), орденом «Дружбы народов» (1994), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2004). В 1999 г. ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2004 г. – «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия».

Светлая память о В.А. Труфакине, талантливом ученом и руководителе, яркой личности, навсегда останется в сердцах его коллег и учеников.

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким В.А. Труфакина

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ТУЗИКОВА



15 сентября 2022 г., на 63-м году ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России Сергей Александрович Тузиков.

С.А. Тузиков родился 12 декабря 1959 г. в п. Самусь Томской области. По окончании лечебного факультета Томского медицинского института, с 1983 г. работал в Томском НИИ онкологии, где прошел путь от хирурга-онколога до заведующего отделением. В 1992 г. С.А. Тузиков защитил кандидатскую диссертацию «Оценка результатов комбинированного лечения рака желудка с учетом способов введения антимаетаболитов», после чего с 1992 по 1998 г. работал старшим научным сотрудником торакоабдоминального отделения. После защиты в 1998 г. докторской диссертации «Комбинированное лечение рака желудка» избран на должность руководителя отделения общей онкологии. С 2002 по 2019 г. был руководителем торакоабдоминального отделения НИИ онкологии СО РАМН. С 2019 г. руководил отделением торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. По совместительству с 2010 г. работал профессором на кафедре онкологии Сибирского государственного медицинского университета.

Приоритетным направлением деятельности профессора С.А. Тузикова являлась разработка и совершенствование органосохраняющих оперативных вмешательств, новых методов комбинированного лечения злокачественных опухолей торакоабдоминальных локализаций. Он принимал активное

участие в разработке принципиально нового направления в лечении онкологических больных – интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ).

Под руководством С.А. Тузикова разработаны и внедрены в клиническую практику новые методы комбинированного лечения рака легкого и желудка с использованием интраоперационной лучевой терапии на фоне радиосенсибилизации цисплатином. Для предупреждения лучевых осложнений при ИОЛТ разработаны оригинальные защитные устройства, уменьшающие повреждение здоровых тканей. Разработан метод лечения диссеминированного рака желудка, включающий циторедуктивную операцию и адьювантную химиотерапию. Применение на предоперационном этапе новых платиносодержащих схем химиотерапии при комбинированном лечении рака легкого позволило достичь высоких показателей объективного ответа с увеличением 5-летней выживаемости. Разработанные им методы лечения и реабилитации злокачественных новообразований внедрены в работу онкологических диспансеров Сибири и Дальнего Востока.

Профессор С.А. Тузиков был опытным хирургом, за время работы через его руки прошли сотни онкологических больных из Томской области, Сибири и Дальнего Востока. Одним из первых в институте стал выполнять такие сложные оперативные вмешательства, как операции при раке пищевода с одномоментной эзофагопластикой желудочным стеблем, пластику молочной железы абдоминальным лоскутом при комбинированном лечении с применением нейтронной терапии; большое внимание уделял разработке гастропластических операций.

Профессор С.А. Тузиков успешно совмещал практическую лечебную деятельность с эффективной научной работой. Он являлся автором около 300 печатных работ, в том числе 6 монографий, имел 56 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Под его руководством подготовлено 3 доктора и 12 кандидатов медицинских наук. С.А. Тузиков – один из основателей российской научной школы «Научное обоснование и клиническая апробация новых и оптимизация известных методов комбинированной терапии больных местнораспространенным раком легкого и желудка, основанных на знании ключевых закономерностей течения злокачественного процесса». По его инициативе и при активном участии были проведены научно-практические конференции по вопросам профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований желудочно-

кишечного тракта и легких на территории Сибири и Дальнего Востока.

С.А. Тузиков являлся членом диссертационного совета при Томском НИИ онкологии, Российского общества онкологов, заместителем председателя Томского областного общества онкологов, членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала».

В 2007 г. С.А. Тузикову присвоено звание профессор по специальности «онкология». В 2017 г. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». Он был награжден почетной грамотой администрации г. Томска (2004) и юбилейной медалью «400 лет г. Томску», почетной грамотой Сибирского отделения РАМН (2009), почетной грамотой Томской области (2007, 2013), грамотой губернатора и председателя Законодательной думы Томской области (2014).

Светлая память о Сергее Александровиче, талантливом ученом и руководителе, яркой личности, добром и светлом человеке, навсегда останется в сердцах всех, кто его знал и работал с ним.

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.



NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru