

# СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 22, № 1' 2023

## SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические  
исследования

Экспериментальные и  
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: [www.siboncoj.ru](http://www.siboncoj.ru)

Журнал издается при поддержке  
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.  
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](mailto:sjo@oncology.tomsk.ru),  
[AfanasievSG@oncology.tomsk.ru](mailto:AfanasievSG@oncology.tomsk.ru)

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г.  
в Министерстве Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.  
Свидетельство 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 28.02.2023 г.

Формат 60x84<sup>1/8</sup>.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 21,5; усл. печ. л. 20,0; уч.-изд. л. 20,8.

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 22, № 1 2023

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. Коломиц, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Е.А. Уснин, 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](http://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](mailto:sjo@oncology.tomsk.ru),  
[AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru](mailto: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: 28.02.2023  
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. 22, № 1 2023**

#### Editor-in-Chief:

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

#### Associate Editors:

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

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

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. Ashrafiyan, 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. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S.A. 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

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Левченко Е.В., Моисеенко Ф.В., Орлов С.В., Имянитов Е.Н., Михнин А.Е., Гельфонд М.Л., Слугин Е.Н., Ергян С.М., Левченко Н.Е., Жабина А.С., Улитин А.М., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Артемьева Е.В., Муртазин А.И., Шабинская В.И.</i> Оценка эффективности хирургического метода у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии после терапии ингибиторами тирозинкиназы ..... | 5  |
| <i>Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Бондаренко О.К., Хабжиков Э.К., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Петров Д.С., Савченко Д.А., Колесников Е.Н., Снежко А.В.</i> Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака прямой кишки .....                                                                                                                                               | 15 |
| <i>Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Попова Н.О., Цыганов М.М., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В.</i> Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины .....                                                                                                                                                              | 24 |
| <i>Журман В.Н., Нечушкина В.М.</i> Опыт применения ингибитора поли (АДФ-рибозо) полимеразы олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников .....                                                                                                                                                                                                                                     | 35 |

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Баторов Е.В., Аристова Т.А., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А., Денисова В.В., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р.</i> Экспрессия рецепторов цитокинов с общей Y-цепью как маркеров функциональных фенотипов PD-1- и TIM-3-позитивных Т-клеток при множественной миеломе .....                                         | 43 |
| <i>Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Гурчин А.Ф., Катаева Г.В., Тюрин Р.В., Нарышкин А.Г., Валерко В.Г.</i> Возможности прогнозирования эволюции церебральных глиом на основе исследования уровней экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне .....                                                                    | 55 |
| <i>Королёва А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н.</i> Молекулярно-генетические факторы риска развития ишемического инсульта у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации .....                                                                                                                   | 66 |
| <i>Алифанов В.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М.</i> Особенности экспрессии белка LIMCH1, связанные с лимфогенным метастазированием при раке молочной железы .....                                                                                                                                    | 74 |
| <i>Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Федорос Е.И., Ефремова Н.А., Емельянова Н.В., Блохина М.Л., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Балдуева И.А.</i> Разработка лабораторных моделей <i>in vitro</i> иммунного микроокружения опухоли для оценки параметров качества и специфической эффективности дендритно-клеточной вакцины ..... | 82 |
| <i>Зуйков С.А., Полунин Г.Е.</i> Повышение активности ферментов пуринового обмена как один из факторов патогенеза злокачественных новообразований прямой кишки .....                                                                                                                                                   | 95 |

### ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

|                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неoadъювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы ..... | 101 |
| <i>Сарычева М.М., Важенин А.В., Доможирова А.С.</i> Результаты многокомпонентного лечения пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга .....                                                                  | 110 |

### ОБЗОРЫ

|                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Середа Е.Е., Фролова И.Г., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Старцева Ж.А.</i> Комбинированное лечение операбельного рака молочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии ..... | 119 |
| <i>Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Тишина Е.И., Дьячкова В.И., Петроченко Д.В., Быканова А.М., Силина Л.В., Станоевич У.С.</i> Алопеция в онкологии: практическое значение фундаментальных исследований .....                                  | 128 |
| <i>Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н.</i> Лечение солидных опухолей ингибиторами контрольных точек на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции: стоит ли рисковать? .....                                                                     | 141 |
| <i>Григорьева Е.С., Иванюк Е.Э., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.</i> Прогнозирование локализации отдаленных метастазов при раке молочной железы .....                                                                                          | 151 |

### СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Jeri-Yabar A., Garazatua-Gonzalez J., Montoya-Rivera W., Ortuzar-Seminario V., Lozada Zingoni C., Massuco V.</i> Четыре радиоиндуцированные злокачественные опухоли, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и констриктивный перикардит у больной с лимфомой Ходжкина, получавшей лучевую терапию: клинический случай ..... | 159 |
| <i>Расулов Р.И., Муратов А.А.</i> Реплантация единственной почки у пациента с гигантской неорганный забрюшинной опухолью .....                                                                                                                                                                                                   | 166 |

### ЮБИЛЕИ

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Академик РАН Андрей Владимирович Важенин (к 65-летию со дня рождения) ..... | 171 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|



# CONTENTS

## CLINICAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Levchenko E.V., Moiseenko F.V., Orlov S.V., Imyanitov E.N., Mikhlin A.E., Gelfond M.L., Slugin E.N., Ergnyan S.M., Levchenko N.E., Zhabina A.S., Ulitin A.M., Mamontov O.Yu., Lopushanskaya O.O., Artemeva E.V., Murtazin A.I., Shabinskaya V.I.</b> Assessment of the effectiveness of surgical resections following tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated stage III–IV lung adenocarcinoma ..... | 5  |
| <b>Kit O.I., Gevorgyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov V.E., Bondarenko O.K., Khabzhokov E.K., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Petrov D.S., Savchenko D.A., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V.</b> Immediate and long-term results of the treatment of patients with rectal cancer .....                                                                                                                                              | 15 |
| <b>Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyganov M.M., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Litviakov N.V.</b> Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis .....                                                                                                                                                            | 24 |
| <b>Zhurman V.N., Nechushkina V.M.</b> Experience in the use of olaparib poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in maintenance therapy of BRCA-associated ovarian cancer .....                                                                                                                                                                                                                                                  | 35 |

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Batorov E.V., Aristova T.A., Ushakova G.Yu., Sizikova S.A., Denisova V.V., Shevela E.Ya., Ostanin A.A., Chernykh E.R.</b> Common $\gamma$ -chain cytokine receptors as functional phenotype markers of PD-1- and TIM-3-positive T cells in multiple myeloma .....                                                     | 43 |
| <b>Seliverstov R.Yu., Zaiskii M.I., Gurchin A.F., Kataeva G.V., Tyurin R.V., Naryshkin A.G., Valerko V.G.</b> Feasibility of predicting the evolution of cerebral gliomas based on study of microRNA expression levels in blood plasma and saliva .....                                                                  | 55 |
| <b>Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N.</b> Molecular genetic risk factors for ischemic stroke in patients with thoracoabdominal malignant tumors .....                                                                                                                                                       | 66 |
| <b>Alifanov V.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., Perelmutter V.M.</b> LIMCH1 protein expression associated with lymph node metastasis in breast cancer .....                                                                                                                                                            | 74 |
| <b>Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Fedoros E.I., Efremova N.A., Emelyanova N.V., Blokhina M.L., Yurova M.N., Tyndyk M.L., Baldueva I.A.</b> Development of <i>in vitro</i> laboratory models of the tumor immune microenvironment to evaluate quality parameters and specific efficacy of the dendritic cell vaccine ..... | 82 |
| <b>Zuikov S.A., Polunin G.E.</b> Increased activity of enzymes involved in purine metabolism as one of the factors of rectal cancer pathogenesis .....                                                                                                                                                                   | 95 |

## PRACTICE OF ONCOLOGY

|                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Sokolov P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D.</b> Surgical management of cancer of the stomach and gastroesophageal junction after neoadjuvant therapy: the experience of the MRRC and literature review ..... | 101 |
| <b>Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S.</b> Results of multicomponent treatment of patients with progression of primary brain glioma .....                                                                                        | 110 |

## REVIEWS

|                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Alaichiev N.A., Usynin E.A., Kondakova I.V., Sereda E.E., Frolova I.G., Doroshenko A.V., Garbukov E.Yu., Startseva Zh.A.</b> Combined modality treatment of operable breast cancer using intraoperative radiotherapy ..... | 119 |
| <b>Stanoevich I.V., Khvostovoy V.V., Tishina E.I., Dyachkova V.I., Petrochenko D.V., Bykanova A.M., Silina L.V., Stanoevich U.S.</b> Alopecia in oncology: the practical significance of fundamental research .....           | 128 |
| <b>Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Imyanitov E.N.</b> Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors in HIV-infected patients: is it worth the risk? .....                                                   | 141 |
| <b>Grigoryeva E.S., Ivanyuk E.E., Choinzonov E.L., Cherdyntseva N.V.</b> Predicting the site of distant metastases in breast cancer .....                                                                                     | 151 |

## CASE REPORTS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Jeri-Yabar A., Garazatua-Gonzalez J., Montoya-Rivera W., Ortuzar-Seminario V., Lozada Zingoni C., Massuco V.</b> Four secondary malignancies, coronary artery disease, aortic atherosclerosis and severe constrictive pericarditis in a survivor of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy: a case report ..... | 159 |
| <b>Rasulov R.I., Muratov A.A.</b> Replantation of solitary kidney in a patient with giant primary retroperitoneal sarcoma ....                                                                                                                                                                                              | 166 |

## ANNIVERSANES

|                                                                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Prof. Andrey V. Vazhenin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences (on his 65th birthday) .....</b> | <b>171</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-5-14

УДК: 616.24-006.66-089-085

Для цитирования: Левченко Е.В., Моисеенко Ф.В., Орлов С.В., Имянитов Е.Н., Михнин А.Е., Гельфонд М.Л., Слугин Е.Н., Ергнян С.М., Левченко Н.Е., Жабина А.С., Улитин А.М., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Артемьева Е.В., Муртазин А.И., Шабинская В.И. Оценка эффективности хирургического метода у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии после терапии ингибиторами тирозинкиназы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-5-14

For citation: Levchenko E. V., Moiseenko F. V., Orlov S. V., Imyaninov E. N., Mikhnin A. E., Gelfond M. L., Slugin E. N., Ergnyan S. M., Levchenko N. E., Zhabina A. S., Ulitin A. M., Mamontov O. Yu., Lopushanskaya O. O., Artemeva E. V., Murtazin A. I., Shabinskaya V. I. Assessment of the effectiveness of surgical resections following tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated stage III–IV lung adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-5-14

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА У БОЛЬНЫХ С EGFR-МУТИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО III–IV СТАДИИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Е.В. Левченко<sup>1,4</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,4</sup>, С.В. Орлов<sup>3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,4,5</sup>,  
А.Е. Михнин<sup>1</sup>, М.Л. Гельфонд<sup>1</sup>, Е.Н. Слугин<sup>1</sup>, С.М. Ергнян<sup>1</sup>, Н.Е. Левченко<sup>1</sup>,  
А.С. Жабина<sup>1,2</sup>, А.М. Улитин<sup>3</sup>, О.Ю. Мамонтов<sup>1</sup>, О.О. Лопушанская<sup>1</sup>,  
Е.В. Артемьева<sup>2</sup>, А.И. Муртазин<sup>1</sup>, В.И. Шабинская<sup>1</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>1</sup>

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: slugin13@yandex.ru<sup>1</sup>

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>2</sup>

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул., Ленинградская, 68А, лит. А<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>3</sup>

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Льва Толстого, 6–8<sup>3</sup>

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup>

Россия, 195015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41<sup>4</sup>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>5</sup>

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2<sup>5</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого, у которых выполнено хирургическое вмешательство после развития объективного ответа на прием ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). **Материал и методы.** Проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости 18 больных аденокарциномой легкого с наличием активирующей EGFR-мутации, изначально неоперабельных из-за местнораспространенного опухолевого процесса или наличия отдаленного метастазирования. В соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи пациентам был рекомендован прием ИТК. Выполнение хирургических вмешательств оказалось возможным после получения объективного ответа опухоли («stage down») на таргетную терапию. В группу сравнения включено 23 больных аденокарциномой легкого с EGFR-позитивным мутационным статусом, получавших ИТК, но без оперативного вмешательства. **Результаты.** Выявлено значимое влияние хирургического вмешательства на показатели общей выживаемости (ОВ) у больных EGFR-мутированной аденокарциномой легкого



III–IV стадии после приема ИТК ( $p=0,004$ ). Однако значимого влияния на безрецидивную выживаемость (БРВ) не отмечено ( $p=0,40$ ). Выявлена тенденция к увеличению медианы ОВ у пациентов исследуемой группы (46 мес) по сравнению с контрольной группой (26 мес). По сравнению со стандартным объемом хирургического вмешательства операции, выполненные у исследуемой группы пациентов, отличались техническими сложностями, связанными с выраженным фиброзом при выделении элементов корня легкого и выполнении лимфодиссекции, но не отличались по длительности и объему кровопотери. **Заключение.** Хирургические вмешательства у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии технически выполнимы и безопасны, но для их проведения необходимы опытные бригады специалистов и хорошо оснащенные медицинские центры. Статистические данные свидетельствуют о значимом росте показателей выживаемости после операций как компонента комплексного лечения у данной когорты больных, с использованием ИТК, однако данное направление требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** рак легкого, аденокарцинома легкого, EGFR- мутация, EGFR TKI, хирургическое лечение, осложнения.

## ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL RESECTIONS FOLLOWING TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH EGFR-MUTATED STAGE III–IV LUNG ADENOCARCINOMA

E.V. Levchenko<sup>1,4</sup>, F.V. Moiseenko<sup>1,2,4</sup>, S.V. Orlov<sup>3</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,4,5</sup>,  
A.E. Mikhlin<sup>1</sup>, M.L. Gelfond<sup>1</sup>, E.N. Slugin<sup>1</sup>, S.M. Ergnyan<sup>1</sup>, N.E. Levchenko<sup>1</sup>,  
A.S. Zhabina<sup>1,2</sup>, A.M. Ulitin<sup>3</sup>, O.Yu. Mamontov<sup>1</sup>, O.O. Lopushanskaya<sup>1</sup>,  
E.V. Artemeva<sup>2</sup>, A.I. Murtazin<sup>1</sup>, V.I. Shabinskaya<sup>1</sup>

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>1</sup>

68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny, Russia.

E-mail: slugin13@yandex.ru<sup>1</sup>

Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology),  
St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>2</sup>

68a, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>2</sup>

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>3</sup>

6–8, Lev Tolstoy St., 197022, St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>3</sup>

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>

41, Kirochnaya St., 191015, St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Russia<sup>5</sup>

2, Litovskay St., 194100, St. Petersburg, Russia<sup>5</sup>

### Abstract

**Objective.** To assess the overall and disease-free survival rates in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma, who underwent surgery after achieving the objective response to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. **Material and Methods.** The overall and disease-free survival rates were analyzed in 18 patients with EGFR-positive lung adenocarcinoma, which was inoperable at presentation due to locally advanced disease or the evidence of distant metastasis. In accordance with the clinical standards, patients were recommended for TKI therapy. Surgical resection was performed after achieving the objective tumor response to TKI therapy. The control group included 23 patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma, who did not undergo surgery after receiving TKI therapy. **Results.** The study revealed a statistically significant effect of surgical resection on the overall survival (OS) in patients with EGFR mutation-positive stage III–IV lung adenocarcinoma after response to TKI therapy ( $p=0.004$ ). However, there was no statistically significant effect on the disease-free survival (DFS) ( $p=0.40$ ). There was a tendency to increase in the median OS in patients of the study group (46 months) compared to that in patients of the control group (26 months). Surgery in the study group was characterized with some technical difficulties associated with severe fibrosis. However, this did not affect the duration of surgery and the volume of blood loss. **Conclusion.** Tumor resection in patients with

EGFR mutation-positive stage III–IV lung adenocarcinoma is feasible and safe, but requires highly qualified team surgeons in well-equipped medical centers. Our study revealed that the combination of EGFR-TKI and tumor resection provided better PFS and OS than EGFR-TKI alone. However, further studies are required.

**Key words:** lung cancer, lung adenocarcinoma, EGFR mutation, EGFR TKi, surgical treatment, complications.

## Введение

Активное внедрение ИТК в качестве «метода выбора» в лечение EGFR-мутированной аденокарциномы III–IV стадии в повседневную практику позволило достичь у данных пациентов улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с больными, которые получали стандартные схемы системной терапии [1]. Отмечен достаточно высокий уровень объективного ответа на применение ИТК в виде «stage down», что в ряде случаев позволило выполнить хирургическое вмешательство. На протяжении 15 лет, с начала активного использования таргетной терапии, на данную тему опубликован ряд работ, которые представляют собой описание клинических случаев успешного хирургического лечения EGFR-мутированной аденокарциномы после значимого ответа на терапию ИТК [2–14].

Одной из причин, побудивших к проведению исследования, явился тот факт, что, согласно данным Т. Hishida et al., механизм действия ИТК является цитостатическим, а не цитотоксическим. С учетом этого EGFR-ингибиторы не могут уничтожать микрофокусы опухолевых клеток даже после выраженного клинического ответа. Для достижения полного ответа необходимо включение в схему терапии локальных методов лечения, таких как лучевая терапия или хирургическое вмешательство [3]. Данное утверждение подтверждается исследованиями, в которых доказано, что проведение радиотерапии и хирургического вмешательства сопровождается значительным увеличением безрецидивной выживаемости [15, 16].

**Цель исследования** – оценка показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого, у которых выполнено хирургическое вмешательство после развития объективного ответа на прием ингибиторов тирозинкиназы (ИТК).

## Материал и методы

В исследование включены данные о 41 больном с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии, которым с 2005 по 2020 г. проводилось комплексное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» и в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. На фоне выраженного регресса после приема ИТК

у 18 пациентов осуществлено хирургическое лечение. В контрольную группу включено 23 больных, лечение у которых ограничилось только приемом ИТК (таблица). Группа сравнения по основным клиническим критериям была сопоставима.

С целью оценки возможной прогностической значимости для частоты получения объективного ответа (ОО) после приема ИТК все больные, включенные в данное исследование, были разделены на группы сравнения в зависимости от количества метастатически пораженных анатомических зон. Под ОО понимали стабилизацию, частичный и полный регресс опухолевого процесса. Достижение одного из перечисленных клинических эффектов в ответ на прием ИТК, в сочетании с соответствием опухолевого процесса, по данным КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, критериям операбельности, являлось показанием к хирургическому вмешательству. Объемы хирургических вмешательств у больных исследуемой группы представлены на рис. 1. Двум больным стандартные объемы вмешательств были дополнены бронхопластическими резекциями, еще в 2 случаях проведена гипертермическая химиоперфузия плевральной полости с препаратом цисплатин. С целью оценки возможных особенностей хирургических вмешательств у пациентов исследуемой группы была отобрана группа из 15 больных с EGFR-мутированной аденокарциномой III стадии, которым была выполнена радикальная операция, но без приема ИТК в неоадьювантном режиме. Особенности хирургических вмешательств у больных исследуемой группы оценивались по

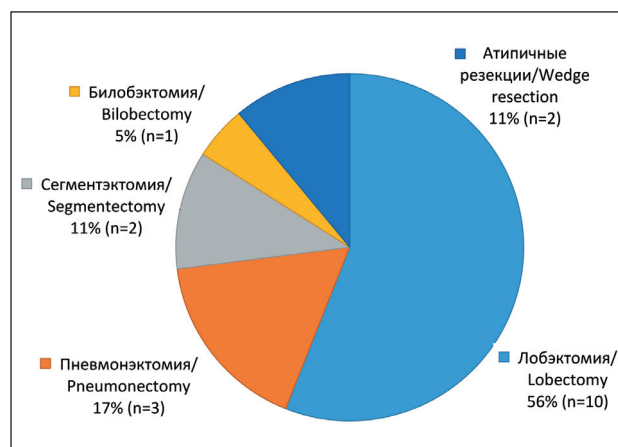


Рис 1. Виды хирургических вмешательств, выполненных пациентам исследуемой группы  
Fig. 1. Types of surgeries performed in patients of the study group

## Характеристика пациентов

## Patient characteristics

| Показатели/<br>Parameters                                            | Группа больных с операцией/<br>Patients with surgery (n=18) | Группа больных без операции/<br>Patients without surgery (n=23) | P <sub>тмф</sub> |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Возраст, лет/Age, years                                              |                                                             |                                                                 |                  |
| ≥65                                                                  | 11 (61 %)                                                   | 19 (83 %)                                                       | 0,06             |
| <65                                                                  | 7 (39 %)                                                    | 4 (17 %)                                                        | 0,06             |
| Пол/Gender                                                           |                                                             |                                                                 |                  |
| Женский/Female                                                       | 11 (61 %)                                                   | 15 (65 %)                                                       | 0,25             |
| Мужской/Male                                                         | 7 (39 %)                                                    | 8 (35 %)                                                        | 0,23             |
| Стадии/Stage                                                         |                                                             |                                                                 |                  |
| IIIa                                                                 | 3 (16 %)                                                    | –                                                               |                  |
| IIIb                                                                 | 5 (28 %)                                                    | 8 (35 %)                                                        | 0,262            |
| IV                                                                   | 10 (56 %)                                                   | 15 (65 %)                                                       | 0,185            |
| Препараты ИТК/TKI                                                    |                                                             |                                                                 |                  |
| Гефитиниб                                                            | 16 (19 %)                                                   | 12 (52 %)                                                       | 0,012            |
| Эрлотиниб                                                            | 1 (5 %)                                                     | 9 (39 %)                                                        | 0,01             |
| Афатиниб                                                             | 1 (5 %)                                                     | 2 (9 %)                                                         | 0,42             |
| Количество зон метастатического поражения/Areas of metastatic lesion |                                                             |                                                                 |                  |
| 0                                                                    | 6 (34 %)                                                    | 2 (9 %)                                                         | 0,05             |
| 1                                                                    | 9 (50 %)                                                    | 7 (30 %)                                                        | 0,13             |
| 2                                                                    | 2 (11 %)                                                    | 6 (26 %)                                                        | 0,15             |
| 3 и более                                                            | 1 (5 %)                                                     | 8 (35 %)                                                        | 0,02             |
| Вид EGFR-мутации/Type of EGFR mutation                               |                                                             |                                                                 |                  |
| Ex19del                                                              | 15 (84 %)                                                   | 15 (65 %)                                                       | 0,1              |
| L858R                                                                | 2 (11 %)                                                    | 8 (35 %)                                                        | 0,06             |
| Другие/Other                                                         | 1 (5 %)                                                     | –                                                               |                  |

показателям продолжительности оперативного пособия, интраоперационной кровопотери и частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все виды осложнений были распределены согласно классификации Clavien–Dindo.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета Microsoft Office 2019, в частности Microsoft Office Excel и стандартного пакета «Statistical Package for the Social Sciences software program (version 23.0; «SPSS Inc.», Чикаго, США)». Статистическая обработка данных с оценкой общей и безрецидивной выживаемости, определением медианы выживаемости осуществлялась по методу Каплана–Майера, с формированием таблиц дожития, расчетом средних значений и медианы для времени выживаемости. Для сравнения кривых выживаемости применялся логранговый критерий. Различия статистических показателей считались значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для сравнения показателей длительности хирургического вмешательства и объема кровопотери использовался критерий Манна–Уитни, а для сравнения частоты осложнений – точный метод Фишера, учитывая небольшое количество наблюдений.

## Результаты

Для оценки особенностей оперативных вмешательств проанализированы продолжительность хирургического вмешательства и объем интраоперационной кровопотери у 15 больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III стадии без неоадьювантной таргетной терапии ИТК (БНТ) при соответствующих объемах оперативных вмешательств.

Уровень послеоперационных осложнений является важным показателем качества и безопасности хирургического вмешательства. В большинстве клиник, в которых выполняются схожие объемы операций, данный показатель составляет 15–25 % [17]. По нашим данным, частота послеоперационных осложнений в исследуемой группе составила 33 %, в группе без неоадьювантной таргетной терапии – 20 % ( $p=0,219$ ). В исследуемой группе осложнения I, II, IIIa, IIIb степени (Clavien–Dindo) наблюдались в 3 (50 %), 1 (17 %), 1 (17 %) и 1 (17 %) случае соответственно. Осложнений IVa и IVb степеней в исследуемой группе не было (рис. 2). В группе БНТ осложнения были представлены только IIIa – 1 (33 %) и IVa степенью – 2 (66 %) случая. С помощью точного метода Фишера выявлено, что



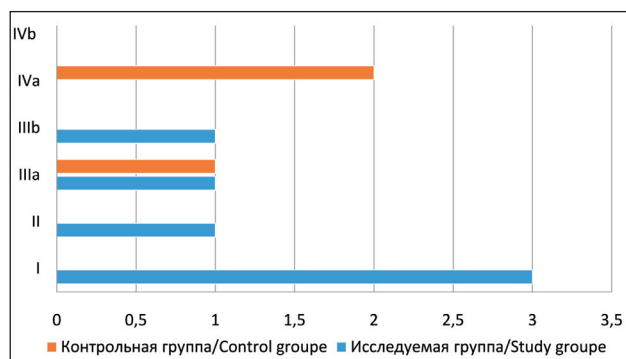


Рис 2. Распределение больных по группам осложнений (Clavien–Dindo)

Fig. 2. Distribution of patients by groups of complications (Clavien–Dindo)

распределение осложнений в группах статистически не значимо ( $p > 0,05$ ). Средние значения общей кровопотери и длительности операции у больных исследуемой группы составили  $447 \pm 147,5$  мл и  $232 \pm 27$  мин; у больных БНТ –  $425 \pm 158,1$  мл и  $193 \pm 22,7$  мин соответственно. При сравнении данных показателей с использованием критерия Манна–Уитни значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Исходя из того, что значимых различий в таких показателях, как частота осложнений, средняя длительность операции и средний объем кровопотери, между исследуемой группой и группой БНТ не выявлено, можно сделать вывод, что потенциальная сложность оперативного вмешательства у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой после терапии ИТК не превышает схожего уровня у больных, которым не проводилась таргетная терапия. Несмотря на этот факт, отмечено наличие выраженного фиброза жировой клетчатки и лимфатических узлов медиастинальной зоны во время операции у пациентов с EGFR-мутированной аденокарциномой после терапии ИТК (рис. 3).

Проанализированы отдаленные результаты у всех 41 больного. Учитывая распространенность опухолевого процесса, оценивалась 1- и 2-летняя выживаемость. Медиана времени наблюдения составила 33 мес. При статистическом анализе общей выживаемости методом Каплана–Майера с использованием логрангового критерия всей популяции пациентов, включенных в исследование, на всем протяжении наблюдения отмечены значимые различия в показателях ОВ между больными в сравниваемых группах ( $p = 0,004$ ). Так, 1- и 2-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 94 и 85 %, в контрольной группе – 59 и 41 % (рис. 4). Медиана ОВ у больных, перенесших хирургическое вмешательство, составила 46,0 мес (95 % ДИ: 31,6–60,4), у пациентов, которым не проводилась операция, – 26,0 мес (95 % ДИ: 14,8–37,2). Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе составила 13,0 мес (95 % ДИ: 2,7–23,3), в контрольной – 14,0 мес (95 % ДИ: 9,6–18,4). При анализе показателей безрецидивной выживаемости значимого различия между группами не выявлено ( $p = 0,400$ ).

Учитывая, что подходы к тактике лечения данных пациентов и показатели выживаемости отличаются в зависимости от стадии заболевания, все больные были разделены на 2 подгруппы – III и IV стадии. При статистическом анализе методом Каплана–Майера в подгруппе больных с III стадией полученный уровень значимости различий ( $p = 0,300$ ) свидетельствует об отсутствии значимых различий в показателях выживаемости между исследуемой и контрольной группами. Медиана ОВ в данной подгруппе у больных, которым проводилось хирургическое лечение, составила 60,0 мес (95 % ДИ: 12,7–107,2), в группе сравнения – 40,0 мес (95 % ДИ: 24,3–55,7). Различие данных показателей указывает на наличие тенденции к увеличению ОВ в подгруппе больных с III стадией. При анализе

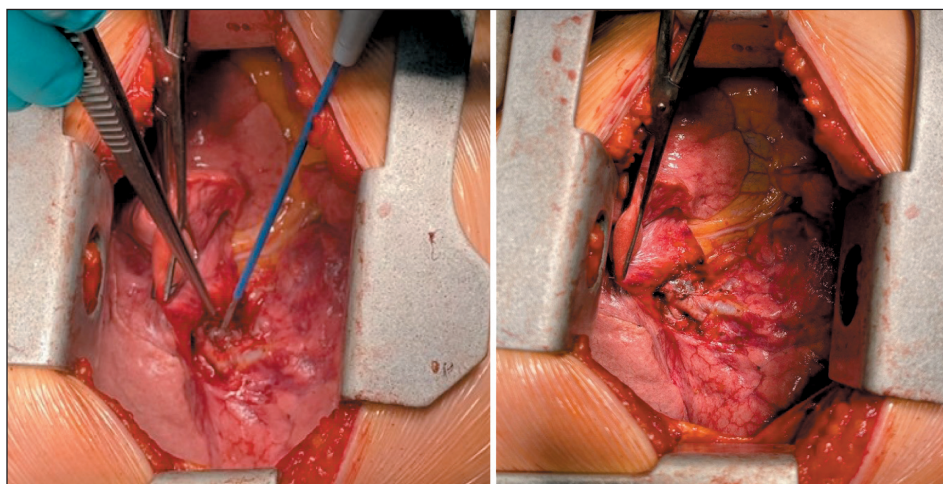


Рис 3. Пример формирования массивного фиброизирования внутригрудных лимфатических узлов у больных, которым проводилась ТТ до хирургического вмешательства (фото до и после выполнения лимфодиссекции)

Fig. 3. An example of the formation of massive fibrosis of the intrathoracic lymph nodes in patients who underwent targeted therapy before surgery (photo before and after lymphadenectomy)

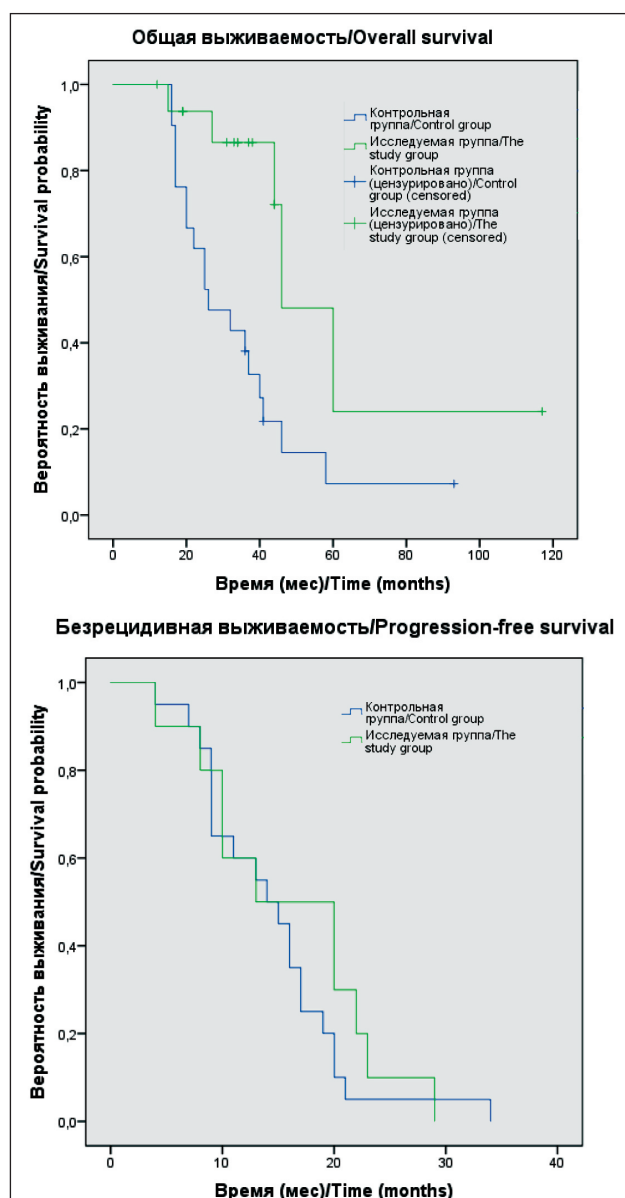


Рис 4. Сравнение общей и безрецидивной выживаемости больных с EGFR-мутированной аденокарциномой исследуемой и контрольной групп  
Fig. 4. Comparison of overall and disease-free survival of patients with EGFR-mutated adenocarcinoma of the study and control groups

подгруппы с IV стадией уровень статистической значимости составил  $p=0,018$ , при котором можно утверждать о наличии значимых различий в общей выживаемости у больных, которым была выполнена операция после приема ИТК, по сравнению с неоперированными пациентами (рис. 5). При анализе безрецидивной выживаемости в обеих подгруппах (III и IV стадии) не выявлено значимых различий во времени до прогрессирования ( $p=0,335$ ).

### Обсуждение

Хирургический метод у больных с местнораспространенной или метастатической EGFR-мутированной аденокарциномой легкого не

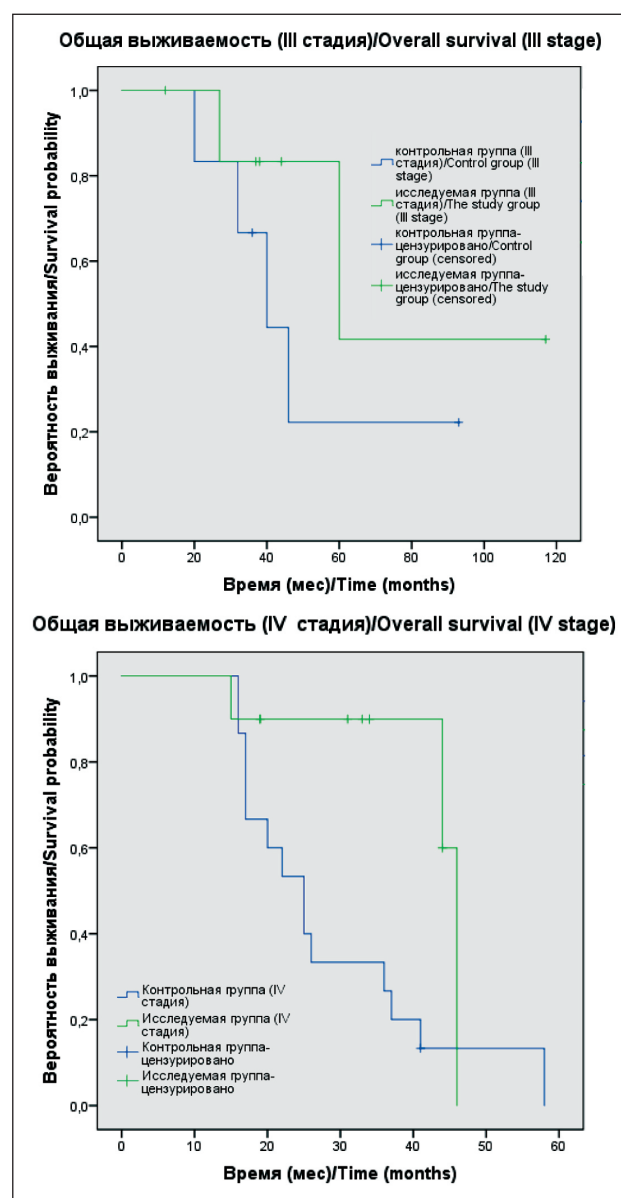


Рис 5. Общая выживаемость больных с EGFR-мутированной аденокарциномой с наличием и без хирургического вмешательства после таргетной терапии (III и IV стадии)  
Fig. 5. Overall survival of patients with EGFR-mutated adenocarcinoma with and without surgery after targeted therapy (stages III and IV)

является основой лечебной тактики. С учетом наличия «активирующей» мутации в гене *EGFR* обязательным является использование терапии ИТК, применение которых сопровождается улучшением общей выживаемости [18, 19]. Несмотря на успехи лекарственной терапии, в большинстве случаев применение только системной терапии не позволяет добиться полного контроля над заболеванием. Опубликованные клинические наблюдения указывают на потенциальную перспективность хирургических вмешательств у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого, у которых при таргетной терапии отмечен выраженный объективный ответ («stage down»).

В представленном исследовании отмечено значимое положительное влияние на показатели общей выживаемости у всей когорты больных с хирургическими вмешательствами. Однако при сравнении показателей ОВ исследуемой и контрольной групп больных с III стадией заболевания значимость данного подхода не нашла подтверждения. Вероятной причиной такого результата могут быть небольшое число пациентов в исследуемой (n=5) и контрольной (n=8) группах и ограниченное время наблюдения, не превышавшее в большинстве случаев 3-летний период.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfi C., Sanchez-Ronco M., Drozdowski A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 239–46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
2. Sakanoue I., Hamakawa H., Kaji R., Imai Y., Katakami N., Takahashi Y. Sleeve lobectomy for lung adenocarcinoma treated with neoadjuvant afatinib. *J Thorac Dis.* 2018; 10(3): 170–4. doi: 10.21037/jtd.2018.02.03.
3. Hishida T., Yoshida J., Aokage K., Nagai K., Tsuboi M. Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64(7): 429–33. doi: 10.1007/s11748-014-0508-5.
4. Takamochi K., Suzuki K., Sugimura H., Funai K., Mori H., Bashir A.H., Kazui T. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007; 58(1): 149–55. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.04.016.
5. Kappers I., Klomp H.M., Burgers J.A., Van Zandwijk N., Haas R.L., van Pel R. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25): 4205–7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3709.
6. Levchenko E.V., Moiseyenko V.M., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Yargnjan S.M., Anisimov V.V., Semionov I.I., Imyanov E.N. Down-staging of EGFR mutation-positive advanced lung carcinoma with gefitinib followed by surgical intervention: follow-up of two cases. *Oncology.* 2009; 32(11): 674–7. doi: 10.1159/000242220.
7. Hishida T., Nagai K., Mitsudomi T., Yokoi K., Kondo H., Hori-nouchi H., Akiyama H., Nagayasu T., Tsuboi M.; Japan Clinical Oncology Group. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140(5): 69–71. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.035.
8. Liu M., Jiang G., He W., Zhang P., Song N. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(1): 11–2. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.02.021.
9. Ong M., Kwan K., Kamel-Reid S., Vincent M. Neoadjuvant erlotinib and surgical resection of a stage IIIA papillary adenocarcinoma of the lung with an L861Q activating EGFR mutation. *Curr Oncol.* 2012; 19(3): 222–6. doi: 10.3747/co.19.908.
10. Hashimoto K., Horinouchi H., Ohtsuka T., Kohno M., Izumi Y., Hayashi Y., Nomori H. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60(12): 851–4. doi: 10.1007/s11748-012-0087-2.
11. Marech I., Vacca A., Gnani A., Silvestris N., Lorusso V. Surgical resection of locally advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung adenocarcinoma after gefitinib and review of the literature. *Tumori.* 2013; 99(5): 241–4. doi: 10.1177/030089161309900522.
12. Funakoshi Y., Takeuchi Y., Maeda H. Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013; 21(4): 482–4. doi: 10.1177/0218492312462834.
13. López-González A., Almagro E., Salas C., Varela A., Provencio M. Use of a tyrosine kinase inhibitor as neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2013; 9: 8–10. doi: 10.1016/j.rmcr.2013.02.002.
14. Yamamoto Y., Kodama K., Maniwa T., Takeda M. Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR-TKI: presentation of two cases and a literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12(1): 98. doi: 10.1186/s13019-017-0668-3.
15. Yu H.A., Sima C.S., Huang J., Solomon S.B., Rimner A., Paik P., Pietanza M.C., Azzoli C.G., Rizvi N.A., Krug L.M., Miller V.A., Kris M.G., Riely G.J. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(3): 346–51. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827e1f83.
16. Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr, Lee J.J., Hernandez M., Ye R., Camidge D.R., Doebele R.C., Skoulidis F., Gaspar L.E., Gibbons D.L., Karam J.A., Kavanagh B.D., Tang C., Komaki R., Louie A.V., Palma D.A., Tsao A.S., Sepesi B., William W.N., Zhang J., Shi Q., Watkins C.L., Swisher S.G., Heymach J.V. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12): 1672–82. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0.
17. Францев В.И., Капуллер Л.Л. К вопросу о резекции бронха как радикальной операции при аденоме. Экспериментальная хирургия. 1958; (5): 34–40. [Frantsev V.I., Kapuller L.L. To the question of bronchus resection as a radical operation for adenoma. *Experimental Surgery.* 1958; (5): 34–40. (in Russian)].
18. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang W.N., Zhang J., Shi Q., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 947–57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
19. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaka S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T.; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 362(25): 2380–8. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.

Поступила/Received 18.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 12.12.2022

Принята к публикации/Accepted 28.12.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Левченко Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий хирургическим торакальным отделением, руководитель научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онко-



гии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2743-8968. Resercher ID (WOS): X-8697-2018. Author ID (Scopus): 55658789500. ORCID: 0000-0003-3837-2515.

**Моисеенко Федор Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7462-2225. Resercher ID (WOS): E-1775-2014. ORCID: 0000-0003-2544-9042.

**Орлов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии факультета послевузовского образования, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

**Имянитов Евгений Наумович**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; руководитель кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Resercher ID (WOS): ABG-8619-2021. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

**Михнин Александр Евгеньевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 6603214016.

**Гельфонд Марк Львович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7120-8633. ORCID: 0000-0001-8697-6175.

**Слугин Евгений Николаевич**, врач-онколог клинко-диагностического отделения, аспирант научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9114-3355. Resercher ID (WOS): ABE-6637-2021. Author ID (Scopus): 57193125197. ORCID: 0000-0001-8382-3333.

**Ергиян Степан Мкртычевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического торакального отделения, старший научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2505-1777. Author ID (Scopus): 55458244300.

**Левченко Никита Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, врач-онколог хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6910-4776. Author ID (Scopus): 55317892300. ORCID: 0000-0001-7744-8135.

**Жабина Альбина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; врач отделения химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1724-7764. ORCID: 0000-0001-9749-8519.

**Улитин Андрей Максимович**, врач-онколог, аспирант кафедры онкологии факультета послевузовского образования, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2416-1258.

**Мамонтов Олег Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1088-9224. Resercher ID (WOS): ABE-5960-2021. Author ID (Scopus): 55460892300. ORCID: 0000-0002-9051-2637.

**Лопушанская Ольга Олеговна**, врач-онколог хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6720-7764. Resercher ID (WOS): ABE-5759-2021. Author ID (Scopus): 57226888551. ORCID: 0000-0003-4465-3874.

**Артемова Елизавета Владимировна**, врач отделения химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9790-4967.

**Муртазин Азат Инзирович**, аспирант научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5673-4976. Resercher ID (WOS): L-1699-2015. Author ID (Scopus): 57223826611. ORCID: 0000-0001-5204-0942.

**Шабинская Виктория Игоревна**, методист аккредитационно-симуляционного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7107-7458. Resercher ID (WOS): ABE-5952-2021. Author ID (Scopus): 57223818916. ORCID: 0000-0003-3226-429X.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Левченко Евгений Владимирович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Моисеенко Федор Владимирович:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Орлов Сергей Владимирович:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в наборе и лечении пациентов.

**Имянитов Евгений Наумович:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Михнин Александр Евгеньевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, помощь в осуществлении статистического анализа.

**Гельфонд Марк Львович:** анализ научной работы, помощь в оформлении текста статьи.

**Слугин Евгений Николаевич:** написание текста статьи, статистический анализ, сбор и анализ данных, сбор документации.

**Ергнян Степан Мкртычевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

**Левченко Никита Евгеньевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Жабина Альбина Сергеевна:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Улитин Андрей Максимович:** участие в наборе и лечении пациентов, помощь в сборе данных.

**Мамонтов Олег Юрьевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Лопушанская Ольга Олеговна:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Артемьева Елизавета Владимировна:** помощь в сборе данных.

**Муртазин Азат Инзирович:** помощь в сборе данных и документации.

**Шабинская Виктория Игоревна:** помощь в сборе данных и документации.

### **Финансирование**

*Данное исследование поддержано грантом РНФ 17-75-30027.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Evgeny V. Levchenko**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): X-8697-2018. Author ID (Scopus): 55658789500. ORCID: 0000-0003-3837-2515.

**Fyodor V. Moiseenko**, MD, DSc, Associate Professor, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Chemotherapy, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology); Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): E-1775-2014. ORCID: 0000-0003-2544-9042.

**Sergey V. Orlov**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia); Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): ABG-8619-2021. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

**Alexander E. Mikhnin**, MD, DSc, Leading Researcher, Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6603214016.

**Mark L. Gelfond**, MD, DSc, Senior Researcher, Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8697-6175.

**Evgeny N. Slugin**, MD, Oncologist, Clinical and Diagnostic Department, postgraduate student of the Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABE-6637-2021. Author ID (Scopus): 57193125197. ORCID: 0000-0001-8382-3333.

**Stepan M. Ergnyan**, MD, PhD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, Senior Researcher of the Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 55458244300.

**Nikita E. Levchenko**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Oncologist, Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 55317892300. ORCID: 0000-0001-7744-8135.

**Albina S. Zhabina**, MD, PhD, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Department of Chemotherapy, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9749-8519.

**Andrey M. Ulitin**, MD, Oncologist, Postgraduate of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov

First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2416-1258.

**Oleg Yu. Mamontov**, MD, PhD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): ABE-5960-2021. Author ID (Scopus): 55460892300. ORCID: 0000-0002-9051-2637.

**Olga O. Lopushanskaya**, MD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABE-5759-2021. Author ID (Scopus): 57226888551. ORCID: 0000-0003-4465-3874.

**Elizaveta V. Artemyeva**, MD, Department of Chemotherapy, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9790-4967.

**Azat I. Murtazin**, Postgraduate, Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-1699-2015. Author ID (Scopus): 57223826611. ORCID: 0000-0001-5204-0942.

**Victoria I. Shabinskaya**, Methodologist, Accreditation and Simulation Center, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABE-5952-2021. Author ID (Scopus): 57223818916. ORCID: 0000-0003-3226-429X.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Evgeny V. Levchenko**: study conception, research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Fyodor V. Moiseenko**: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergey V. Orlov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, participation in the recruitment and treatment of patients.

**Evgeny N. Imyanitov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Alexander E. Mikhnin**: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, assistance in the implementation of statistical analysis.

**Mark L. Gelfond**: study design, data analysis and interpretation.

**Evgeny N. Slugin**: drafting of the manuscript, statistical analysis, data collection and analysis, documentation collection.

**Stepan M. Ergnyan**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content

**Nikita E. Levchenko**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Albina S. Zhabina**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Andrey M. Ulitin**: participation in the recruitment and treatment of patients, assistance in data collection.

**Oleg Yu. Mamontov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Olga O. Lopushanskaya**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Elizaveta V. Artemyeva**: data collection.

**Azat I. Murtazin**: data collection and documentation.

**Victoria I. Shabinskaya**: data collection and documentation.

#### Financing

*This study was supported by the grant of the Russian National Science Foundation 17-75-30027.*

#### Conflict of interest

*The authors declare that there is no conflict of interest.*



Для цитирования: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Бондаренко О.К., Хабжиков Э.К., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Петров Д.С., Савченко Д.А., Колесников Е.Н., Снежко А.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 15–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23

For citation: Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N. V., Kolesnikov V.E., Bondarenko O.K., Khabzhikov E.K., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Petrov D.S., Savchenko D.A., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V. Immediate and long-term results of the treatment of patients with rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 15–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников,  
О.К. Бондаренко, Э.К. Хабжиков, Р.Е. Толмах, А.В. Дашков,  
Д.С. Петров, Д.А. Савченко, Е.Н. Колесников, А.В. Снежко

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

### Аннотация

**Цель исследования** – изучить результаты резекции прямой кишки при раке. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 251 больного раком прямой кишки (РПК) стадии cT3–4aN0–2M0, которым выполнены чрезбрюшинные резекции прямой кишки с мезоректумэктомией в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ с 2015 по 2020 г. Возраст больных составил 27–90 лет. Учитывая распространенность опухоли, 143 (56,9 %) больным проведена неoadъювантная пролонгированная конформная лучевая терапия или химиолучевая терапия. **Результаты.** Несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 11 (4,4 %) больных, повторные оперативные вмешательства выполнены 8 (72,7 %) больным (Grade C). Прогрессирование заболевания выявлено у 58 (23,1 %) больных, рецидив опухоли в прямой кишке – у 2 (0,8 %), отдаленные метастазы – у 56 (22,3 %) пациентов. Статистический анализ показал, что такие показатели, как возраст, локализация опухоли в прямой кишке, степень дифференцировки опухоли и стадия T, значимо не влияли на прогрессирование заболевания. Выявлена значимая зависимость прогрессирования заболевания от стадии pN2, которая увеличивала риски рецидива заболевания в 4,1 раза. 75 % выживаемость больных составила 51,2 мес. Выявлено значимое ухудшение выживаемости больных при стадии pN2, которая увеличивала риски летального исхода в 3,6 раза. **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало хорошие онкологические и хирургические результаты лечения РПК II–III стадии с высокими показателями выживаемости. Резекция прямой кишки является безопасным и прогнозируемым оперативным вмешательством, сопровождающимся малой частотой несостоятельности анастомоза и рецидивов заболевания. В условиях современной терапии РПК значимым прогностическим фактором стала патоморфологическая стадия pN2, которая значимо ухудшила онкологические результаты лечения и выживаемость больных.

**Ключевые слова:** резекция прямой кишки, рак прямой кишки, несостоятельность анастомоза, отдаленные метастазы.

## IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER

O.I. Kit, Yu.A. Gevorkyan, N. V. Soldatkina, V.E. Kolesnikov,  
O.K. Bondarenko, E.K. Khabzhokov, R.E. Tolmakh, A.V. Dashkov,  
D.S. Petrov, D.A. Savchenko, E.N. Kolesnikov, A.V. Snezhko

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: snv-rnioi@yandex.ru

### Abstract

**The purpose of the study** was to analyze rectal resection outcomes in patients with rectal cancer. **Material and Methods.** A retrospective analysis of treatment outcomes of 251 patients with stage cT3–4aN0–2M0 rectal cancer, who underwent transperitoneal resections of the rectum with mesorectumectomy from 2015 to 2020, was carried out. The age of the patients ranged from 27 to 90 years. Considering the extent of rectal tumor spread, 143 (56.9 %) patients underwent neoadjuvant prolonged conformal radiation therapy or chemoradiotherapy. **Results.** The failure of the colorectal anastomosis was observed in 11 (4.4 %) patients, repeated surgery was performed in 8 (72.7 %) patients (Grade C). During the follow-up, disease progression was detected in 58 (23.1 %) patients, tumor recurrence in the rectum occurred in 2 (0.8 %) patients, and distant metastases were found in 56 (22.3 %) patients. Statistical analysis showed that the parameters, such as the age, localization of the tumor in the rectum, tumor grade and T stage did not significantly affect the disease progression. A statistically significant relationship between the disease progression and pN2 stage was revealed. Patients with pN2 stage were 4.1 times more likely to have disease progression. The 75<sup>th</sup> percentile survival time was 51.2 months. Patients with pN2 stage had a 3.6-fold increase in the risk of lethal outcome. **Conclusion.** The study demonstrated good oncological and surgical outcomes in the treatment of stage II–III rectal cancer with high survival rates. Resection of the rectum in patients with rectal cancer is a safe and predictable surgical procedure accompanied by a low incidence of anastomotic leaks and disease recurrence. The pN2 stage in rectal cancer patients significantly worsened the oncologic outcomes and survival of patients.

**Key words:** rectal resection, rectal cancer, anastomotic failure, distant metastases.

### Введение

Рак прямой кишки (РПК) остается актуальной проблемой онкологии, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей [1]. В последние десятилетия улучшилось понимание биологической сути злокачественных опухолей прямой кишки, особенностей ответа на лучевую и химиотерапию, усовершенствовалась техника оперативных вмешательств [2, 3]. Это привело к разработке инновационных подходов в лечении РПК, включающих выполнение тотальной мезоректумэктомии, сфинктерсохраняющих оперативных вмешательств, трансанальную эндоскопическую микрохирургию, неoadъювантную химиолучевую или лучевую терапию, методики «Watch and Wait» и др. [1].

Наиболее значимыми в этом ряду являются неoadъювантная терапия и тотальная мезоректумэктомия (ТМЕ). Тотальная мезоректумэктомия, разработанная Richard J. Heald, заключающаяся в удалении прямой кишки в пределах сохранной собственной фасции со всей мезоректальной клетчаткой с лимфоузлами, стала стандартом хирургического лечения РПК во всем мире и позволила значимо уменьшить частоту рецидивов и увеличить выживаемость больных. Значитель-

ный вклад в улучшение результатов лечения рака прямой кишки также внесла предоперационная лучевая терапия. Эта технология включена в Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки как в России, так и странах Европы и Азии, она позволила снизить в 2 раза 5-летнюю частоту рецидивов при РПК с наибольшим эффектом при угрозе вовлечения в опухолевый процесс циркулярной линии резекции. В настоящее время неoadъювантное лечение получает большинство больных раком прямой кишки. Произшедшие изменения в лечении рака прямой кишки сделали актуальным проведение собственного исследования с оценкой результатов лечения рака прямой кишки на современном этапе.

**Цель исследования** – изучить результаты резекции прямой кишки при раке.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 251 больного РПК с клинической стадией до начала лечения от cT3N0M0 до cT4aN2M0, получавших лечение с 2015 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. Диагноз установлен по данным фиброколоноскопии, ректороманоскопии, морфологического исследования, МРТ органов малого

таза, СКТ органов грудной и брюшной полости. Опухоли во всех случаях имели локализованный и местнораспространенный характер без поражения соседних органов (таблица).

Возраст больных составил от 27 до 90 лет (средний возраст – 61,7 года). Среди больных было 128 женщин и 123 мужчины. Во всех случаях гистологически была диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки с преобладанием умереннодифференцированной – 208 (82,9 %) больных. Средний размер опухоли – 5,1 см. Среднее расстояние от ануса до опухоли прямой кишки – 7,9 см. Все рассмотренные показатели имели распределение, отличное от нормального (критерий Шапиро–Уилка).

Учитывая степень распространения опухоли, 143 (56,9 %) больным проведена неoadъювантная пролонгированная конформная лучевая терапия (из них 97 человек получили радиомодификацию капецитабином). Адъювантную химиотерапию получили 72 (28,7 %) больных. Всем пациентам выполнена чреобрюшинная резекция прямой кишки

с тотальной или частичной мезоректумэктомией и формированием колоректального анастомоза. Культи прямой кишки обрабатывалась механическим швом. Превентивная илеостома сформирована у 233 (92,8 %) больных. Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы выполнены всем больным, в среднем через 3,2 мес.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели в работе представлены медианой (Me), значения квартилей Q1 и Q3 – в формате Me (Q1–Q3). Категориальные данные были представлены в виде абсолютной и относительной частоты. Сравнение непрерывных показателей подгрупп пациентов осуществляли с применением критерия Манна–Уитни. Сопоставление частот признаков осуществляли с использованием точного двустороннего критерия Фишера, критический уровень значимости  $p = 0,05$ . Оценку функции выживаемости проводили методом Каплана–Майера. При оценке значимости некоторых численных показателей для прогноза

Таблица/Table

**Клиническая характеристика больных раком прямой кишки**  
**Clinical characteristics of patients with rectal cancer**

| Показатель/Parameters                              |                                                 | Количество больных/<br>Number of patients (n=251) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Возраст, лет/Age, years                            |                                                 | 62,5 (55,9; 69,0)                                 |
| Пол/Gender                                         | Жен/Female                                      | 128 (51,9 %)                                      |
|                                                    | Муж/Men                                         | 123 (49,0 %)                                      |
| Размер опухоли, см/Tumor size, cm                  |                                                 | 5,1 (4,0; 6,0)                                    |
| Расстояние от ануса, см/Distance from the anus, cm |                                                 | 8,0 (6,0; 9,0)                                    |
| Клиническая стадия/Clinical stage                  | cT3                                             | 206 (82,1 %)                                      |
|                                                    | cT4a                                            | 45 (17,9 %)                                       |
|                                                    | cN0                                             | 90 (35,9 %)                                       |
|                                                    | cN1                                             | 145 (57,8 %)                                      |
|                                                    | cN2                                             | 16 (6,3 %)                                        |
| Неoadъювантное лечение/<br>Neoadjuvant treatment   | Лучевая терапия/<br>Radiation therapy           | 46 (18,3 %)                                       |
|                                                    | Химиолучевая терапия/<br>Chemoradiation therapy | 97 (38,6 %)                                       |
|                                                    | Нет/No                                          | 108 (43,1 %)                                      |
| Адъювантная химиотерапия/<br>Adjuvant chemotherapy | Да/Yes                                          | 72 (28,7 %)                                       |
|                                                    | Нет/No                                          | 179 (71,3 %)                                      |
| Патоморфологическая стадия/<br>Morphologic stage   | pT1–2                                           | 33 (13,2 %)                                       |
|                                                    | pT3                                             | 172 (68,8 %)                                      |
|                                                    | pT4                                             | 45 (18,0 %)                                       |
|                                                    | pN0                                             | 139 (55,6 %)                                      |
|                                                    | pN1                                             | 67 (26,8 %)                                       |
|                                                    | pN2                                             | 44 (17,6 %)                                       |
| Степень дифференцировки/<br>Tumor grade            | G1                                              | 9 (3,6 %)                                         |
|                                                    | G2                                              | 208 (82,9 %)                                      |
|                                                    | G3–4                                            | 34 (13,6 %)                                       |
| Превентивная стома/<br>Preventive stoma            | Да/Yes                                          | 233 (92,8 %)                                      |
|                                                    | Нет/No                                          | 18 (7,2 %)                                        |



развития рецидива заболевания также использовался ROC-анализ с принятой в нем оценкой для значений AUC и прогностической ценности предиктора: 0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая; 0,6–0,7 – средняя; 0,5–0,6 – неудовлетворительная.

### Результаты

Несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 11 (4,4 %) больных, из них у 6 мужчин и у 5 женщин. Средний возраст больных – 56,5 года. Шестерым (54,5 %) из этих больных была проведена неоадьювантная лучевая терапия. Среднее расстояние от ануса до опухоли – 7,3 см. Несостоятельность анастомоза возникла в среднем на 4-е сут после операции. Повторные оперативные вмешательства выполнены 8 (72,7 %) больным (Grade C), 3 больным проводилась консервативная терапия (Grade B). Всем пациентам с несостоятельностью колоректального анастомоза в дальнейшем были выполнены оперативные вмешательства по закрытию преривной илеостомы. Однако несостоятельность колоректального анастомоза значительно увеличивала сроки закрытия преривной кишечной стомы ( $p=0,034$ ).

Проведенный статистический анализ не выявил значимой зависимости частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза от возраста пациентов, стадии опухоли по TNM, ее размера и локализации в прямой кишке, применения неоадьювантной и адьювантной терапии. В свою очередь, развившаяся несостоятельность анастомоза значимо не повлияла на выживаемость пациентов ( $p=0,08$ ). Послеоперационной летальности в нашем исследовании не было.

Пациенты находились под наблюдением от 2 до 88 мес. Среднее время наблюдения за пациентами,

которые были живы при последнем контакте, составило 48,1 (31,0; 65,0) мес. Среднее время наблюдения до смерти пациентов – 28,4 (13,0; 45,0) мес. За время наблюдения прогрессирование заболевания выявлено у 58 (23,1 %) больных, по 4 (1,6 %) пациентам данные отсутствуют. Рецидив опухоли в прямой кишке выявлен у 2 (0,8 %) больных. В обоих случаях это были мужчины со стадией заболевания T3N2M0, получившие неоадьювантную и адьювантную терапию. Отдаленные метастазы выявлены у 56 (22,3 %) больных, это были: печень – в 25 (44,6 %), множественные органы – в 16 (28,6 %), канцероматоз брюшины – в 6 (10,7 %), другие органы – в 4 (7,1 %), легкие – в 3 (5,4 %), забрюшинные лимфоузлы – в 2 (3,6 %) случаях.

Статистический анализ показал, что такие показатели, как возраст пациентов, локализация опухоли в прямой кишке, степень дифференцировки и стадия T опухоли, значимо не влияли на прогрессирование заболевания. Статистическая значимость зависимости прогрессирования заболевания от размера опухоли – 5,0 (4,0; 6,0) см при отсутствии прогрессирования и 5,0 (4,0; 6,5) см при прогрессировании – была близка к пороговым значениям ( $p=0,059$ ) (рис. 1).

Выявлена значимая зависимость прогрессирования заболевания от патоморфологической стадии N2: 23 (12,2 %) больных без прогрессирования, 21 (36,2 %) больной с прогрессированием ( $p=0,0004$ ). Отношение шансов прогрессирования заболевания в зависимости от pN2 равно 4,1 при 95 % ДИ (2,04–8,12). Таким образом, pN2 увеличивает риски прогрессирования заболевания в 4,1 раза.

За время наблюдения умерло 55 (21,9 %) больных. Умершие пациенты значимо отличались большим возрастом – 65,0 (58,0; 71,7) и 61,0 (55,3; 68,0) год соответственно ( $p=0,037$ ) и большим размером опухоли – 5,2 (4,0; 7,0) и 5,0 (4,0; 6,0) см соответственно ( $p=0,023$ ).

В нашем исследовании 75 % выживаемость больных составила 51,2 мес (рис. 2). Статистический анализ выявил значимое ухудшение выживаемости больных при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов – стадии pN2. При этом 75 % выживаемость больных при стадии pN1 составила 63,1 мес, при pN2 – 27,6 мес ( $p=0,001$ ); 50 % выживаемость больных при стадии pN2 составила 45,5 мес (рис. 3). Отношение рисков летального исхода в зависимости от наличия N2 (при pTNM) 3,6 раза при 95 % ДИ (1,79–7,20). Таким образом, наличие N2 в кодировке диагноза pTNM увеличивает риски летального исхода в 3,6 раза.

Статистическая значимость ухудшения выживаемости пациентов при степени дифференцировки опухоли G3–4 (75 % выживаемость – 36,6 мес) по сравнению с G2 (75 % выживаемость 58,1 мес) была близка к пороговым значениям ( $p=0,066$ ) (рис. 4). Мы не выявили значимых различий в выживаемости в зависимости от пола, стадии

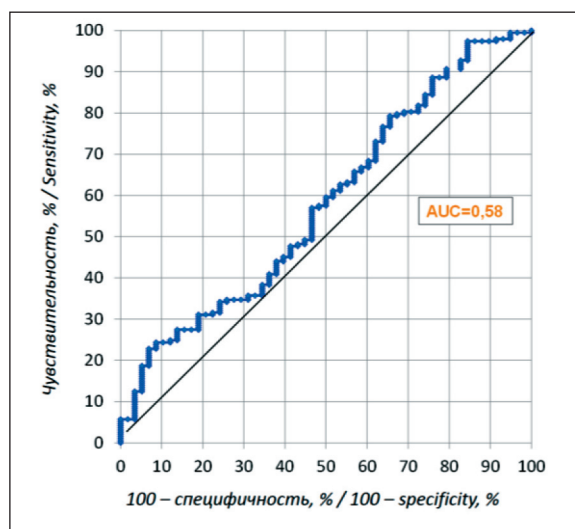


Рис. 1. ROC анализ. ROC-кривая оценки размера опухоли пациента как возможного предиктора прогрессирования процесса. AUC

Fig.1. ROC analysis. ROC-curve for estimating the tumor size as a possible predictor of the disease progression. AUC

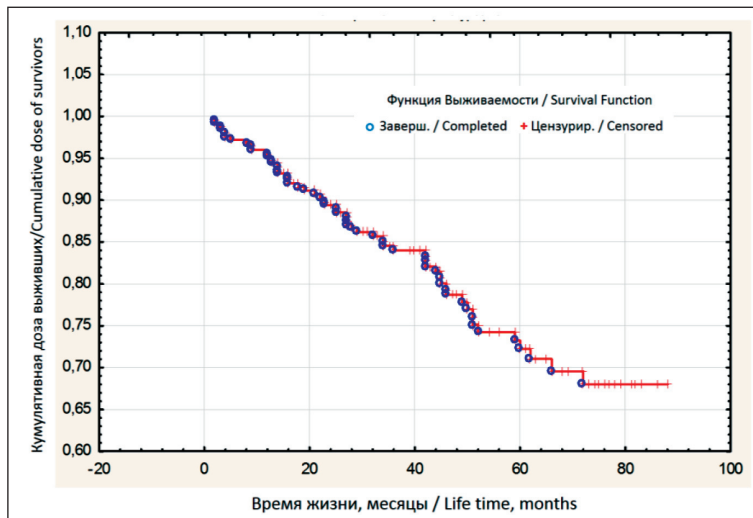


Рис. 2. Выживаемость больных раком прямой кишки  
Fig. 2. Survival of patients with rectal cancer

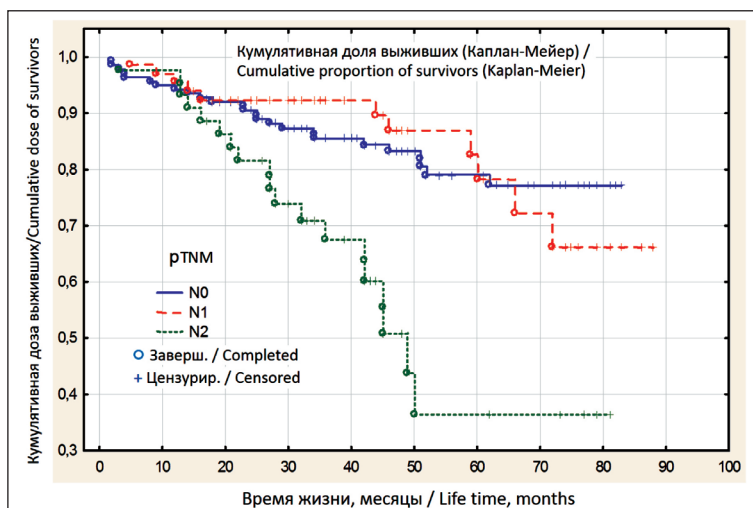


Рис. 3. Выживаемость больных раком прямой кишки в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов  
Fig. 3. Survival of patients with rectal cancer according to regional lymph node invasion

| Показатель/Parameter | Живы/Is alive | Умерли/Died  | Итого/Total   | p     |
|----------------------|---------------|--------------|---------------|-------|
| N0                   | 114 (58,5 %)  | 25 (45,5 %)  | 139 (55,6 %)  | 0,002 |
| N1                   | 56 (28,7 %)   | 11 (20,0 %)  | 67 (26,8 %)   |       |
| N2                   | 25 (12,8 %)   | 19 (34,5 %)  | 44 (17,6 %)   |       |
| Всего/Total          | 195 (100,0 %) | 55 (100,0 %) | 250 (100,0 %) |       |

Коэффициент сопряженности 0,23/The conjugacy coefficient of 0.23

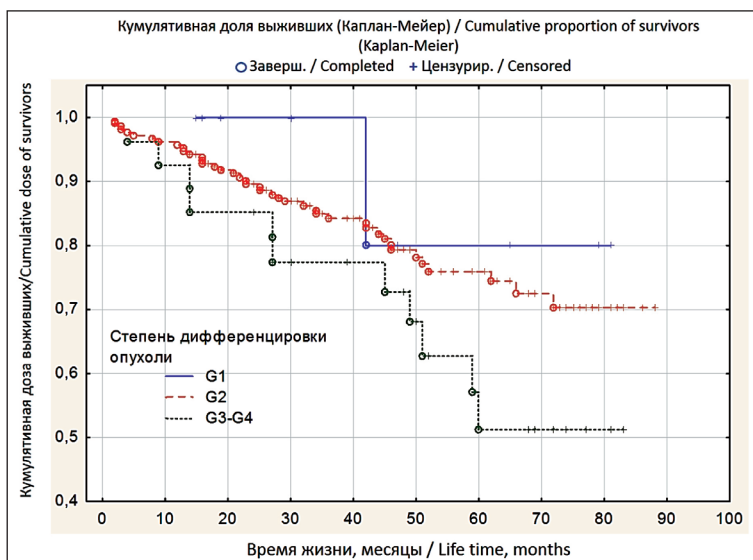


Рис. 4. Выживаемость больных раком прямой кишки в зависимости от степени дифференцировки опухоли  
Fig. 4. Survival rate of patients with rectal cancer depending on the degree of tumor differentiation

опухоли T, наличия несостоятельности анастомоза. Объединение несколько предикторов выживаемости или прогрессирования заболевания в прогностическую модель в нашем исследовании успеха не принесло.

### Обсуждение

При анализе полученных результатов мы, безусловно, учитывали ограничения нашего исследования. Мы включили однородную группу больных с наиболее распространенной стадией опухоли и однотипным лечением, чтобы оценить результаты в условиях современных подходов к лечению и выявить некоторые закономерности. Поэтому факторы, имеющие значение во всей выборке больных и особенно связанные с прогнозом, в нашем исследовании не имели значения.

Несостоятельность анастомоза является потенциально опасным для жизни хирургическим осложнением, влияющим на послеоперационную летальность, выживаемость и качество жизни пациентов [4]. Данные о частоте развития несостоятельности колоректального анастомоза варьируют от 1 до 30 %, что обусловлено уровнем наложения анастомоза, наличием факторов риска, а также тем, что подразумевается под несостоятельностью анастомоза [5, 6]. В нашем исследовании несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 4,4 % больных. Следует отметить, что мы не выполняли рутинно в послеоперационном периоде специальных обследований (проктография и др.) для выявления скрытых несостоятельств, следовательно, наши данные – это манифестированная недостаточность анастомоза, что объясняет высокую частоту несостоятельности Grade C.

Известно, что несостоятельность анастомоза имеет многофакторную этиологию и является результатом сложного динамического взаимодействия нескольких факторов и биологических процессов [5]. К факторам риска развития несостоятельности анастомоза относят: мужской пол, ожирение, низкий ИМТ, ASA III–IV, низкую локализацию опухоли, диаметр опухоли более 3 см, химиолучевую терапию, сопутствующую патологию, технические особенности оперативного вмешательства, а также выбор сшивающего аппарата [7]. Основными факторами риска несостоятельности колоректального анастомоза являются мужской пол и неoadъювантная лучевая терапия [8]. Тем не менее в нашем исследовании мы не выявили значимой зависимости частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза от клинических факторов, что, возможно, обусловлено небольшим числом таких наблюдений в нашем исследовании.

Существуют данные о связи повторных оперативных вмешательств при развитии несостоятельности анастомоза с увеличением летальности и ухудшением выживаемости больных по сравнению

с пациентами, получавшими консервативную терапию [9, 10]. В нашем исследовании повторные оперативные вмешательства были выполнены 72 % больных с несостоятельностью анастомоза, при этом они не повлияли на летальность и выживаемость, что, возможно, было обусловлено ранним сроком повторных оперативных вмешательств. Важным, с нашей точки зрения, является факт, что всем больным с несостоятельностью анастомоза выполнены операции по закрытию превентивных стом, но в более отдаленном периоде.

По данным литературы, 10-летняя кумулятивная частота местных рецидивов РПК при лучевой терапии и тотальной мезоректумэктомии составляет 5 %, при TME – 11 % ( $p < 0,0001$ ). В нашем исследовании частота рецидивов РПК составила 1 %, что, вероятно, обусловлено недостаточным сроком наблюдения для развития рецидивов в условиях современной нео- и адъювантной терапии, увеличивающей безрецидивный период.

По данным литературы, на частоту рецидивов влияют гистотип опухоли, уровень Ca19–9, периневральная и лимфоваскулярная инвазия, метастатическое поражение лимфатических узлов, менее 12 исследованных лимфоузлов, T4 стадия опухоли и экстренный характер операции [11, 12]. Нами не выявлена зависимость развития рецидива опухоли и каких-либо прогностических факторов, что, видимо, также обусловлено малым количеством рецидивов в нашем исследовании.

Отдаленные метастазы являются типичным проявлением колоректального рака. Приблизительно у 25 % пациентов уже имеются метастазы при установлении первичного диагноза, и примерно у 50 % пациентов отдаленные метастазы разовьются позднее, что обуславливает высокий уровень смертности от колоректального рака. В нашем исследовании за время наблюдения отдаленные метастазы выявлены у 22 % больных, в основном это были метастазы в печень (44 %) или мультиорганное поражение (28 %).

По данным литературы, к прогностическим факторам неблагоприятного течения при колоректальном раке относят метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, высокий уровень раковоэмбрионального антигена, tumor budding и лимфоваскулярную инвазию опухоли, мутации гена KRAS при раке левой половины толстой кишки, мутации гена BRAF, микросателлитную стабильность, повышенный уровень циркулирующих опухолевых клеток и ДНК и др. [2, 3, 13–16]. В нашем исследовании выявлена значимая зависимость прогрессирования заболевания от патоморфологической стадии N2 опухоли, которая увеличивает шансы прогрессирования заболевания в 4,1 раза. Статистическая значимость зависимости прогрессирования от размера опухоли у наших пациентов была близка к пороговым значениям. Такие факторы, как возраст, локализация опухоли

в прямой кишке, степень дифференцировки опухоли и стадия Т, значимо не влияли на прогрессирование заболевания, что, вероятно, обусловлено ограничениями нашего исследования, которые мы обсуждали выше. При этом умершие пациенты значимо отличались большими возрастом и размерами опухоли.

Данные свидетельствуют о том, что при раке прямой кишки 5-летняя выживаемость составляет около 53 % для всех стадий [17]. В нашем исследовании 75 % выживаемость составила 51,2 мес, однако мы не включали в анализ результаты лечения больных РПК I и IV стадии.

Анализ данных 27 исследований показал, что прогностическими факторами, влияющими на выживаемость больных РПК, являются неоадьювантная и адьювантная терапия, при наличии показаний, опыт хирурга, высокая перевязка нижней брыжеечной артерии, мезоректумэктомия, R0-резекция [17]. Неоадьювантная лучевая терапия снижает частоту местных рецидивов и значимо увеличивает 10-летнюю выживаемость больных РПК III стадии. Следует учитывать, что изменение подходов к лечению любых злокачественных опухолей изменяет отдаленные результаты и, соответственно, прогностические факторы. Это приводит к тому, что прогностические факторы, действующие несколько десятилетий назад, в условиях современной терапии могут терять свою значимость.

В нашем исследовании выявлено значимое ухудшение выживаемости больных при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов (pN2) с увеличением рисков летального исхода в 3,6 раза. Статистическая значимость ухудшения выживаемости пациентов при степени дифференцировки опухоли G3–4 была близка к пороговым значениям. При этом значимого влияния лучевой терапии на частоту рецидивов и выживаемость больных

мы не обнаружили, что, вероятно, обусловлено проведением лучевой терапии всем больным при наличии показаний соответственно Клиническим рекомендациям [18]. Также мы не выявили значимых различий в выживаемости пациентов в зависимости от пола, стадии опухоли Т, наличия несостоятельности анастомоза.

Проведенное исследование продемонстрировало хорошие онкологические и хирургические результаты лечения рака прямой кишки стадии cT3–4aN0–2M0 с высокими показателями выживаемости пациентов. В условиях современной техники оперативных вмешательств, нео- и адьювантной терапии значимым прогностическим фактором стала патоморфологическая стадия pN2, которая значимо ухудшила онкологические результаты лечения. Следовательно, одним из путей улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки может быть разработка новых подходов к терапии РПК стадии pN2.

### Заключение

Резекция прямой кишки при раке является безопасным и прогнозируемым оперативным вмешательством, сопровождающимся малой частотой развития несостоятельности анастомоза (4,4 %) и рецидивов заболевания (0,8 %). Отдаленные метастазы развились у 22,3 % больных РПК II–III стадии, в основном в виде поражения печени (44,6 %). Прогрессирование заболевания значимо зависело от патоморфологической стадии pN2 ( $p=0,0004$ ), которая увеличивала риски прогрессирования в 4,1 раза. 75 % выживаемость больных раком прямой кишки II–III стадии составила 51,2 мес и значимо зависела от патоморфологической стадии pN2, которая увеличивала риски летального исхода в 3,6 раза.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. São Julião G.P., Habr-Gama A., Vailati B.B., Araujo S.E.A., Fernandez L.M., Perez R.O. New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017; 97(3): 587–604. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.008.
2. Turano M., Delrio P., Rega D., Cammarota F., Polverino A., Durruto F., Izzo P., De Rosa M. Promising Colorectal Cancer Biomarkers for Precision Prevention and Therapy. *Cancers (Basel).* 2019; 11(12): 1932. doi: 10.3390/cancers11121932.
3. Кум О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Коллопроктология.* 2021; 20(2): 42–9. [Kit O.I., Yu.A., Soldatkin N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O., Poluektov S.I., Dashkov A.V., Gudtskova T.N. Modern prognostic factors in colorectal cancer. *Coloproctology.* 2021; 20(2): 42–9. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49.
4. Foppa C., Ng S.C., Montorsi M., Spinelli A. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46(6): 943–54. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.027.
5. McDermott F.D., Heeney A., Kelly M.E., Steele R.J., Carlson G.L., Winter D.C. Systematic review of preoperative, intraoperative and post-operative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015; 102(5): 462–79. doi: 10.1002/bjs.9697.
6. Thomas M.S., Margolin D.A. Management of Colorectal Anastomotic Leak. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016; 29(2): 138–44. doi: 10.1055/s-0036-1580630.

7. Tao K., Gao J. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018; 21(4): 384–7.
8. Arron M.N.N., Greijdanus N.G., Ten Broek R.P.G., Dekker J.W.T., van Workum F., van Goor H., Tanis P.J., de Wilt J.H.W. Trends in risk factors of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery (2011–2019): A Dutch population-based study. *Colorectal Dis.* 2021; 23(12): 3251–61. doi: 10.1111/codi.15911.
9. Frasson M., Flor-Lorente B., Rodríguez J.L., Granero-Castro P., Hervás D., Alvarez Rico M.A., Brao M.J., Sánchez González J.M., García-Granero E.; ANACO Study Group. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg.* 2015; 262(2): 321–30. doi: 10.1097/SLA.0000000000000973.
10. Takahashi H., Haraguchi N., Nishimura J., Hata T., Yamamoto H., Matsuda C., Mizushima T., Doki Y., Mori M. The Severity of Anastomotic Leakage May Negatively Impact the Long-term Prognosis of Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2018; 38(1): 533–9. doi: 10.21873/anticancer.12255.
11. Holt J., Schwalb H., Elbourne H., Te Marvelde L., Reid C. Risk factors for recurrence in colorectal cancer: a retrospective analysis in a regional Australian hospital. *ANZ J Surg.* 2021; 91(11): 2482–6. doi: 10.1111/ans.17209.
12. Inoue A., Kagawa Y., Nishizawa Y., Hirano M., Song X., Nakai K., Sumimoto S., Yokono Y., Komatsu H., Miyazaki Y., Tomokuni A., Motoori M., Iwase K., Goto M., Fujitani K. [Risk Factors for Recurrence in Patients



with Pathological Stage II Colorectal Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021; 48(13): 1938–40.

13. *Kim O.I., Geyorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Vodolazhskiy D.I.* Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности. Молекулярная медицина. 2015; 5: 26–9. [Kit O.I., Geyorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Vodolazhskiy D.I. Frequency and spectrum of KRAS gene mutations in advanced colorectal cancer. Clinical and morphological characteristics. *Molecular Medicine*. 2015; 5: 26–9. (in Russian)].

14. *Kim O.I., Geyorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Vodolazhskiy D.I., Shulikov P.B., Kharag-zov D.A., Ilchenko S.A., Dashkov A.V., Poluektov S.I.* Некоторые молекулярно-биологические особенности метастатического колоректального рака. Современные проблемы науки и образования. 2017; (3): 3. [Kit O.I., Geyorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Vodolazhskiy D.I., Shulikov P.B., Kharag-zov D.A., Ilchenko S.A., Dashkov A.V., Poluektov S.I. Some molecular biological features of metastatic colorectal cancer. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (3): 3. (in Russian)].

15. *Wu M., Kim Y.S., Ryu H.S., Choi S.C., Kim K.Y., Park W.C., Kim M.S., Myung J.Y., Choi H.S., Kim E.J., Lee M.Y.* MSI status is associated with distinct clinicopathological features in BRAF mutation colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020; 216(1): 1–8. doi: 10.1016/j.prp.2019.152791.

16. *Okita A., Takahashi S., Ouchi K., Inoue M., Watanabe M., Endo M., Honda H., Yamada Y., Ishioka C.* Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018; 9(27): 18698–711. doi: 10.18632/oncotarget.24617.

17. *Khalfallah M., Dougaz W., Jerraya H., Nouira R., Bouasker I., Dziri C.* Prognostic factors in rectal cancer: where is the evidence? *Tunis Med*. 2017; 95(2): 79–86.

18. *Колесников Е.Н., Снежко А.В., Трифанов В.С., Кожушко М.А., Фоменко Ю.А., Кацьева Т.Б., Мягков Р.Е., Санамянц С.В., Аверкин М.А., Егоров Г.Ю.* Результаты передней резекции прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза у онкологических больных. Южно-Российский онкологический журнал 2021; (4): 6–12. [Kolesnikov E.N., Snezhko A.V., Trifanov V.S., Kozhushko M.A., Fomenko Yu.A., Katsieva T.B., Myagkov R.E., Sanamyants S.V., Averkin M.A., Egorov G.Yu. Results of anterior rectal resection with the formation of hardware anastomosis in cancer patients. *South-Russian Journal of Oncology*. 2021; (4): 6–12. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-1.

Поступила/Received 07.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 03.11.2022

Принята к публикации/Accepted 24.11.2022

## 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.

**Геворкян Юрий Артушевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8643-2348. ORCID: 0000-0003-1957-7363.

**Солдаткина Наталья Васильевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: snv-rnoi@yandex.ru. SPIN-код: 8392-6679. ORCID: 0000-0002-0118-4935.

**Колесников Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9915-0578. ORCID: 0000-0002-9979-4095.

**Бондаренко Ольга Константиновна**, врач-ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9543-4551.

**Хабжиков Эльдар Кайсынович**, врач-ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0001-6162-2346.

**Толмах Роман Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4559-2047. ORCID: 0000-0002-0870-7356.

**Дашков Андрей Владимирович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4364-9459. ORCID: 0000-0002-3867-4532.

**Петров Дмитрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-4562-1199.

**Савченко Дмитрий Александрович**, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-2496-2728.

**Колесников Евгений Николаевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0001-9749-709X.

**Снежко Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-3998-8004.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Кит Олег Иванович**: концепция и дизайн исследования.

**Геворкян Юрий Артушевич**: редактирование.

**Солдаткина Наталья Васильевна**: написание текста.

**Колесников Евгений Николаевич**: сбор и обработка материала.

**Бондаренко Ольга Константиновна**: сбор и обработка материала.

**Хабжиков Эльдар Кайсынович**: сбор и обработка материала.

**Толмах Роман Евгеньевич:** сбор и обработка материала.  
**Дашков Андрей Владимирович:** статистическая обработка.  
**Петров Дмитрий Сергеевич:** сбор и обработка материала.  
**Савченко Дмитрий Александрович:** сбор и обработка материала.  
**Колесников Владимир Евгеньевич:** статистическая обработка.  
**Снежко Александр Владимирович:** сбор и обработка материала.

### **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.

**Yuri A. Gevorkyan**, MD, Professor, Head of the Abdominal Oncology Department No. 2, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1957-7363.

**Natalia V. Soldatkina**, MD, Senior Researcher of the Abdominal Oncology Department No. 2, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: snv-rnoi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0118-4935.

**Vladimir E. Kolesnikov**, MD, DSc, Surgeon of the Abdominal Oncology Department No. 2, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9979-4095.

**Olga K. Bondarenko**, MD, Physician, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9543-4551.

**Eldar K. Khabzhokov**, MD, Physician, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-6162-2346.

**Roman E. Tolmakh**, MD, PhD, Head of the Operating Unit, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0000

**Andrey V. Dashkov**, MD, PhD, Senior Researcher of the Abdominal Oncology Department No. 2, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3867-4532.

**Dmitry S. Petrov**, MD, PhD, Deputy Director for Surgery, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4562-1199.

**Dmitry A. Savchenko**, MD, Oncologist, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2496-2728.

**Evgeny N. Kolesnikov**, MD, DSc, Head of the Abdominal Oncology Department No. 1, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-9749-709X.

**Alexander V. Snezhko**, MD, DSc, Abdominal Oncology Department No. 1, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3998-8004.

## **AUTHOR CONTRIBUTION**

**Oleg I. Kit:** study conception and design.

**Yuri A. Gevorkyan:** editing of the manuscript.

**Natalia V. Soldatkina:** writing of the manuscript.

**Evgeny N. Kolesnikov:** data collection and analysis.

**Olga K. Bondarenko:** data collection and analysis.

**Eldar K. Khabzhokov:** data collection and analysis.

**Roman E. Tolmakh:** data collection and analysis.

**Andrey V. Dashkov:** statistical analysis.

**Dmitry S. Petrov:** data collection and analysis.

**Dmitry A. Savchenko:** data collection and analysis.

**Evgeny N. Kolesnikov:** statistical analysis.

**Alexander V. Snezhko:** data collection and analysis.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interests**

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

Для цитирования: Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Попова Н.О., Цыганов М.М., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В. Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 24–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34

For citation: Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyganov M.M., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 24–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ С КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ

В.А. Маркович<sup>1</sup>, С.А. Тузиков<sup>1,2</sup>, Е.О. Родионов<sup>1,2</sup>, Н.О. Попова<sup>1</sup>,  
М.М. Цыганов<sup>1</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>, Д.В. Подолько<sup>1</sup>, И.А. Цыденова<sup>1,3</sup>,  
М.К. Ибрагимова<sup>1,3</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1,3</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Томск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>2</sup>  
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,  
г. Томск, Россия<sup>3</sup>  
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36<sup>3</sup>

### Аннотация

Перитонеальный канцероматоз – крайне неблагоприятный вариант прогрессирования рака желудка (РЖ). Рак желудка IV стадии выявляется у 39,8 % первичных пациентов, локальный канцероматоз без других отдаленных метастазов встречается в 18–20 % случаев от общей доли РЖ IV стадии. **Цель исследования** – оценить эффективность персонализированного назначения химиотерапии в комбинированном лечении больных раком желудка IV стадии с перитонеальным канцероматозом. **Материал и методы.** Циторедуктивные операции проведены 70 больным РЖ с перитонеальной диссеминацией. В контрольной группе (n=35) проводилась послеоперационная химиотерапия по схеме FOLFOX. В основной группе (n=35) персонифицированная системная и интраперитонеальная химиотерапия назначалась на основании экспрессии генов химиочувствительности и резистентности. **Результаты.** В основной группе достигнута медиана общей выживаемости 18,7 мес, что выше, чем в группе контроля и в исследованиях, представленных в мировой литературе (CRS + HIPEC). В основной группе за счет персонифицированного подбора режима химиотерапии удалось увеличить медиану времени без прогрессирования (ВБП) на 4,6 мес (29,1 %) и медиану общей выживаемости (ОВ) – на 6 мес (32 %); однолетняя выживаемость достигнута у 35 (100 %), 2-летняя – у 9 (27 %), 3-летняя – у 1 (3 %) пациента. **Заключение.** Разработанный метод лечения рака желудка с перитонеальной диссеминацией позволяет улучшить отдаленные результаты комбинированного лечения за счет увеличения медианы ВБП и ОВ.

**Ключевые слова:** рак желудка, перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, персонифицированная системная и интраперитонеальная химиотерапия.

## COMBINED MODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IV GASTRIC CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

V.A. Markovich<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1,2</sup>, E.O. Rodionov<sup>1,2</sup>, N.O. Popova<sup>1</sup>,  
M.M. Tsyganov<sup>1</sup>, S.V. Miller<sup>1</sup>, D.V. Podolko<sup>1</sup>, I.A. Tsydenova<sup>1,3</sup>,  
M.K. Ibragimova<sup>1,3</sup>, N.V. Litviakov<sup>1,3</sup>

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

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru<sup>1</sup>

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

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

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia<sup>3</sup>

36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

Peritoneal carcinomatosis is associated with poor prognosis in gastric cancer patients. Stage IV gastric cancer (GC) is diagnosed in 39.8 % of patients; local metastases without evidence of distant metastases occur only in 18–20 % of stage IV gastric cancer patients. **The purpose of the study** was to estimate the efficacy of personalized chemotherapy in the combined modality treatment of patients with stage IV GC with peritoneal carcinomatosis. **Material and Methods.** Cytoreductive surgery was performed in 70 patients with GC with peritoneal dissemination. The control group patients (n=35) received postoperative chemotherapy with the FOLFOX regimen. The study group patients (n=35) received personalized systemic and intraperitoneal chemotherapy based on the expression of chemosensitivity and resistance genes. **Results.** The median survival time (18.7 months) in the study group patients was higher than that in the control group and in studies described in the world literature (CRS + HIPEC). Personalized chemotherapy improved median progression-free survival (PFS) by 4.6 months (29.1 %) and median overall survival (OS) by 6 months (32 %) compared to FOLFOX regimen chemotherapy. In the study group, the 1-, 2- and 3-year survival rates were observed in 35 (100 %), 9 (27 %) and 1 (3 %) patients, respectively. **Conclusion.** Personalized chemotherapy in the combined modality treatment can improve long-term treatment outcomes (longer median PFS and OS) in GC patients with peritoneal dissemination.

**Key words:** gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, personalized systemic and intraperitoneal chemotherapy.

### Введение

Перитонеальный канцероматоз (ПК) – крайне неблагоприятный вариант прогрессирования рака желудка (РЖ) [1, 2]. По данным литературы, РЖ IV стадии выявляется у 39,8 % первичных пациентов, при этом диссеминация по брюшине встречается у 14–43 % пациентов [3, 4]. Локальная диссеминация по брюшине без других отдаленных метастазов встречается в 18–20 % случаев от общей доли РЖ IV стадии [5, 6].

Возможности лечения РЖ с перитонеальной диссеминацией ограничены, химиолучевая терапия не показана, системная химиотерапия без «перитонеального контроля» демонстрирует неудовлетворительные результаты [7, 8]. Циторедуктивная хирургия (CRS – CytoReductive Surgery – удаление первичной опухоли и макроскопически видимых метастатических очагов) показала хорошие результаты при колоректальном раке и раке яичников с перитонеальной диссеминацией. Наибольшую эффективность имеет CRS в сочетании с HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy –

внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия) в качестве адъювантного метода [9, 10]. Иначе обстоят дела при лечении больных РЖ с канцероматозом брюшины. Большинство авторов считают нецелесообразным циторедукцию при РЖ с подтвержденной диссеминацией по брюшине, рекомендуя паллиативную химиотерапию [11–13]. В рутинной клинической практике оперативное лечение при РЖ с ПК выполняется по жизненным показаниям (перфорация, угроза фатального кровотечения из распадающейся опухоли, декомпенсированный стеноз) [14].

На данный момент ограниченная диссеминация по брюшине PCI<7 (Peritoneal Cancer Index – индекс перитонеального канцероматоза) является показанием к проведению CRS + HIPEC при РЖ с ПК, при условии выполнения полной циторедукции CC-0 (Completeness of CytoReduction Score) [15]. Однако возможности для выполнения HIPEC есть только в крупных онкологических центрах, что существенно ограничивает его клиническое применение [16]. В отношении рака желудка IV стадии



существуют дополнительные опции – таргетная и иммунотерапия, основанные на изучении генома опухоли [17]. Однако доля пациентов, которым показаны эти методы лечения, не превышает 25 %, и даже у больных с показаниями для иммунотерапии ее эффективность составляет не более 15 %, поэтому основным методом лечения остается системная химиотерапия (ХТ), которая назначается эмпирически, без учета молекулярных мишеней ее действия. Высокая эффективность персонализированного назначения ХТ на основе оценки чувствительности и резистентности опухоли к определенным химиопрепаратам по экспрессии генов химиочувствительности показана в исследованиях, проведенных в нашем институте при немелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы [18–22]. В то же время в литературе отсутствует информация о молекулярно-генетических исследованиях для выбора цитостатиков при раке желудка, в том числе и IV стадии. В представленном исследовании впервые проведено проспективное изучение использования уровня экспрессии генов химиочувствительности в качестве маркера для персонализированного назначения схем химиотерапии больным РЖ IV стадии.

**Целью исследования** явилась оценка эффективности персонализированного назначения химиотерапии при комбинированном лечении больных раком желудка IV стадии с перитонеальным канцероматозом.

### Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2021 г., с морфологически верифицированным диагнозом РЖ IV стадии, с подтвержденным перитонеальным канцероматозом и асцитом, при отсутствии других отдаленных метастазов. Исследование проводилось с разрешения локального комитета по этике НИИ онкологии Томского НИМЦ (Протокол № 1 от 15 мая 2014 г. и Протокол № 2 от 10 апреля 2018 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Конечными точками исследования явились прогрессирование заболевания, время без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Критерии включения: возраст от 18 до 68 лет; гистологически верифицированный рак желудка и кардиоэзофагеальный рак (Зиверт-III) с признаками перитонеальной диссеминации (канцероматоз, асцит, метастатическое поражение яичников); отрицательный HER2neu-статус; индекс перитонеального канцероматоза PCI – 1–12; ECOG – не более 2 баллов, по шкале Карновского – более 70 %; согласие пациента на включение в исследование. Критерии исключения: возраст более 68 лет; кардиоэзофагеальный рак с поражением пищевода выше 4 см; пациенты с РЖ I–IIIc стадии (T1–4N0–3M0); положительный HER2neu-статус;

индекс перитонеального канцероматоза PCI от 13 до 39; ECOG > 2, по шкале Карновского – менее 70 %; множественные отдаленные метастазы (печень, легкие, кости и др.); механическая желтуха; инвазия опухоли в головку и тело поджелудочной железы; нарушение функции печени (ЩФ, АСТ, АЛТ более 5 норм, билирубин более 2 норм) и почек (креатинин более 175 мкмоль/л); отказ пациента на включение в исследование.

Больные были распределены на две группы. Контрольная группа (n=35) была сформирована ретроспективно. В ее состав включены больные, прошедшие лечение в период с 2014 по 2017 г., которым выполнялась циторедуктивная операция с последующей стандартной послеоперационной химиотерапией по схеме FOLFOX, без интраперитонеальной химиотерапии («перитонеального контроля»).

В основную группу было проспективно включено 35 пациентов, которым выполнялась циторедуктивная операция, затем проводилась персонализированная системная и интраперитонеальная химиотерапия, подобранная на основании оценки уровней экспрессии генов *ABCC5*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3*, *RRM1*, *ERCC1* и *TYMS* методом ПЦР в режиме реального времени в первичной опухоли, метастазах в лимфоузле и брюшине.

Согласно клиническим рекомендациям, при лечении диссеминированного РЖ предпочтение отдается двухкомпонентным режимам химиотерапии (дуплеты), они являются равноэффективными и взаимозаменяемыми [24]. Использование трехкомпонентных режимов химиотерапии затруднено из-за неудовлетворительного соматического статуса у данной категории больных. Алгоритм персонификации химиотерапии [23] представлен на рис. 1, выбрано 5 схем химиотерапии:

– FOLFIRI с интраперитонеальным введением цисплатина: иринотекан 170 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия 90 мин; лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия 2 ч, в 1-й день; 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная струйно, затем 2400 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия 46 ч; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, во 2-й день, интервал 21 день. Лечение получили 14 (40 %) больных;

– TPFL (модификация DCF) с интраперитонеальным введением цисплатина: 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, 3-часовая инфузия, в 1–3-й дни; лейковорин 50 мг струйно внутривенно, в 1–3-й дни перед введением 5-фторурацила; доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия в течение 1 ч, во 2-й день, цисплатин 50 мг внутривенная инфузия в течение 1 ч, во 2-й день; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, в 3-й день. Интервал 21 день. Лечение получили 7 (20 %) больных;

– XELIRI с интраперитонеальным введением цисплатина: иринотекан 230 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная

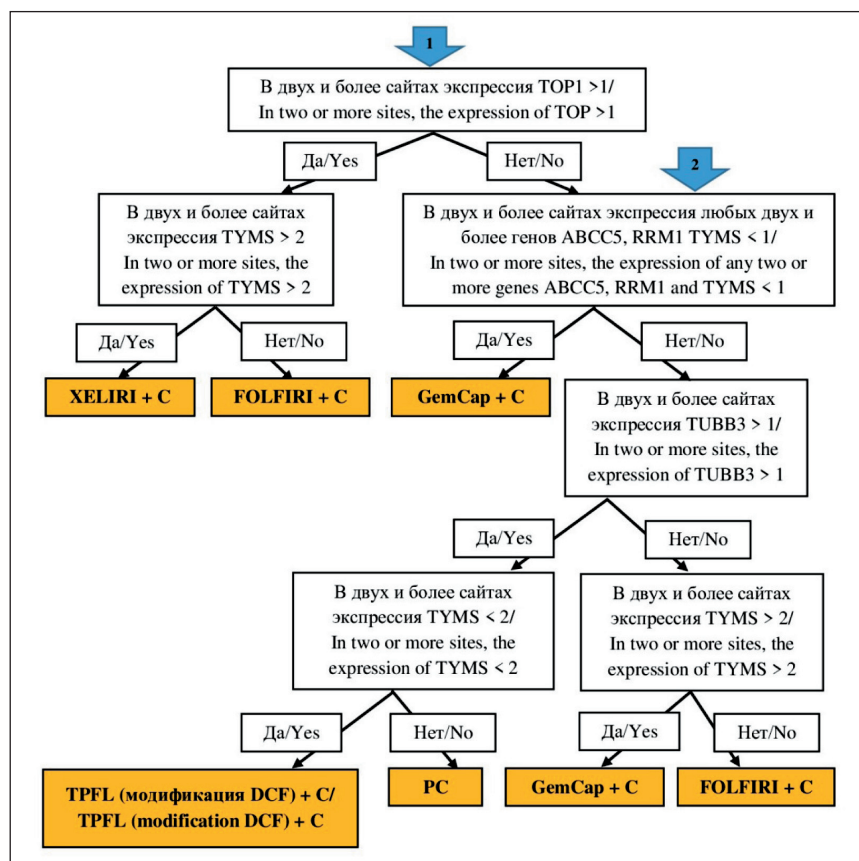


Рис. 1. Алгоритм персонализированного назначения химиотерапии в зависимости от уровня экспрессии генов химиочувствительности в разных сайтах: опухоли желудка, метастазах брюшины, метастазах в лимфоузлах Fig. 1. Algorithm of personalized chemotherapy administration depending on the level of expression of chemosensitivity genes in different sites: stomach tumors, peritoneal metastases, lymph node metastases

инфузия 60–90 мин, в 1-й день; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, во 2-й день; капецитабин 1800 мг/м<sup>2</sup> в день, в течение 14 дней. Интервал 21 день. Лечение получили 7 (20 %) больных;

– PC с интраперитонеальным введением цисплатина и паклитаксела: паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>, в 1-й день внутривенно, капельно в течение 3 ч; цисплатин 50 мг, во 2-й день интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, паклитаксел 65 мг/м<sup>2</sup>, в 8-й день интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора. Интервал 21 день. Лечение получили 3 (9 %) больных;

– GemCap с интраперитонеальным введением цисплатина: гемзар 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия, в 1-й и 8-й дни; цисплатин 50 мг интраперитонеально на 200 мл физиологического раствора, паклитаксел 65 мг/м<sup>2</sup>, в 4-й день; капецитабин 1500 мг/м<sup>2</sup>, в течение 14 дней. Интервал 21 день. Лечение получили 4 (11 %) больных.

Для оценки эффективности циторедуктивных операций у пациентов с РЖ с перитонеальной диссеминацией применяли 3 критерия: D – объем лимфодиссекции, R – резидуальная опухоль по границам резекции и полнота циторедукции (CC Score). В качестве факторов прогноза использовались индекс перитонеального канцероматоза PCI и статус N (табл. 1). Объем циторедуктивных операций в обеих группах был одинаковым (паллиативная гастрэктомия по Ру с лимфодиссекцией D2,

перитонэктомией). В основной группе операция дополнялась имплантацией перитонеальной порт-системы, для введения цитостатиков в брюшную полость. Учитывая наличие распространенных опухолевых процессов (тотальное и субтотальное поражение), всем пациентам выполнялась гастрэктомия. Критерии RECIST 1.1 использованы для оценки объективного эффекта на послеоперационную химиотерапию. Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien–Dindo; нежелательные явления в процессе послеоперационной химиотерапии – по критериям CTCvE, версия 4.03.

Статистический анализ проведен с использованием прикладного пакета «IBM SPSS Statistics» версии 22.0 (IBM Corp., USA). Для анализа общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и медианы до прогрессирования заболевания использовались кривые выживаемости Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий между группами проводилось с помощью Log-Rank test. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты

Сравниваемые группы не имели значимых различий по исходной распространенности процесса и объемам циторедуктивных операций (табл. 2). В обеих группах было одинаковое количество

Таблица 1/Table 1

**Критерии оценки степени диссеминации и полноты циторедукции и N-статус**  
**Criteria for assessing the degree of dissemination and completeness of cytoreduction and N-status**

| Показатель/Parameter                                                                                               | Основная группа/<br>Study group (n=35) | Контрольная группа/<br>Control group (n=35) | р-значение U-критерия Манна–Уитни<br>или $\chi^2$ -критерия Пирсона/<br>p-value Mann–Whitney U-test or $\chi^2$ -Pearson test |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Индекс перитонеального канцероматоза (PCI $\geq 12$ )/Peritoneal Cancer Index (PCI $\geq 12$ )                     |                                        |                                             |                                                                                                                               |
| PCI (0–4)                                                                                                          | 10 (29 %)                              | 8 (23 %)                                    | $\chi^2=5,39$<br>p=0,067                                                                                                      |
| PCI (5–8)                                                                                                          | 11 (31 %)                              | 14 (40 %)                                   |                                                                                                                               |
| PCI (9–12)                                                                                                         | 14 (40 %)                              | 13 (37 %)                                   |                                                                                                                               |
| R – резидуальная опухоль по границе резекции/R – residual tumor along the resection border                         |                                        |                                             |                                                                                                                               |
| R0                                                                                                                 | 18 (51 %)                              | 14 (40 %)                                   | $\chi^2=7,41$<br>p=0,006                                                                                                      |
| R1                                                                                                                 | 7 (20 %)                               | 15 (43 %)                                   |                                                                                                                               |
| R2                                                                                                                 | 10 (29 %)                              | 6 (17 %)                                    |                                                                                                                               |
| CC Score – шкала оценки полноты циторедукции/Completeness of Cytoreduction Score (CC Score)                        |                                        |                                             |                                                                                                                               |
| CC-0 score                                                                                                         | 16 (45 %)                              | 11 (31 %)                                   | $\chi^2=2,83$<br>p=0,419                                                                                                      |
| CC-1 score                                                                                                         | 10 (29 %)                              | 11 (31 %)                                   |                                                                                                                               |
| CC-2 score                                                                                                         | 6 (17 %)                               | 8 (23 %)                                    |                                                                                                                               |
| CC-3 score                                                                                                         | 3 (9 %)                                | 5 (14 %)                                    |                                                                                                                               |
| D – объем лимфодиссекции/D – volume of lymph dissection                                                            |                                        |                                             |                                                                                                                               |
| D1+                                                                                                                | 13 (37 %)                              | 16 (45 %)                                   | $\chi^2=11,94$<br>p=0,003                                                                                                     |
| D2                                                                                                                 | 22 (63 %)                              | 19 (55 %)                                   |                                                                                                                               |
| N – статус (количество удаленных метастатических лимфоузлов)/N – status (number of removed metastatic lymph nodes) |                                        |                                             |                                                                                                                               |
| N1                                                                                                                 | 8 (14 %)                               | 3 (14 %)                                    | $\chi^2=3,02$<br>p=0,082                                                                                                      |
| N2                                                                                                                 | 6 (17 %)                               | 11 (17 %)                                   |                                                                                                                               |
| N3                                                                                                                 | 21 (60 %)                              | 21 (60 %)                                   |                                                                                                                               |

Таблица 2/Table 2

**Объемы оперативного вмешательства и послеоперационные осложнения**  
**Extent of surgery and postoperative complications**

| Показатель/Parameter                                                                                                          | Основная группа/<br>Study group<br>(n=35) | Контрольная группа/<br>Control group<br>(n=35) | р-значение U-критерия<br>Манна–Уитни или<br>$\chi^2$ -критерия Пирсона/<br>p-value Mann–Whitney<br>U-test or $\chi^2$ -Pearson test |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Объем оперативного пособия/Scope of the operational manual                                                                    |                                           |                                                |                                                                                                                                     |
| Паллиативная гастрэктомия/Palliative gastrectomy                                                                              | 19 (54 %)                                 | 23 (66 %)                                      | $\chi^2=0,95$<br>p=0,300                                                                                                            |
| Расширенная комбинированная паллиативная<br>гастрэктомия/<br>Advanced combined palliative gastrectomy                         | 16 (46 %)                                 | 12 (34 %)                                      |                                                                                                                                     |
| Структура расширенных комбинированных паллиативных гастрэктомий/<br>The structure of advanced combined palliative gastrectomy |                                           |                                                |                                                                                                                                     |
| Атипичная резекция левой доли печени/<br>Atypical resection of the left lobe of the liver                                     | 3 (8,6 %)                                 | 1 (2,9 %)                                      | $\chi^2=9,06$<br>p=0,332                                                                                                            |
| Спленэктомия/Splenectomy                                                                                                      | 2 (5,7 %)                                 | 4 (11,4 %)                                     |                                                                                                                                     |
| Спленэктомия с резекцией хвоста поджелудочной железы/<br>Splenectomy with resection of the tail of the pancreas               | 4 (11,4 %)                                | 1 (2,9 %)                                      |                                                                                                                                     |
| Резекция поперечно-ободочной кишки/<br>Resection of the transverse colon                                                      | 5 (14,3 %)                                | 5 (14,3 %)                                     |                                                                                                                                     |
| Гемиколэктомия справа/Hemicolectomy on the right                                                                              | 2 (5,7 %)                                 | 1 (2,9 %)                                      |                                                                                                                                     |
| Аднексэктомия (с двух сторон)/Adnexectomy (on both sides)                                                                     | 10 (58,8 %)                               | 9 (52,9 %)                                     |                                                                                                                                     |
| Послеоперационные осложнения/Postoperative complications                                                                      |                                           |                                                |                                                                                                                                     |
| Без осложнений/Without complications                                                                                          | 18 (51 %)                                 | 14 (40 %)                                      | $\chi^2=9,96$<br>p=0,130                                                                                                            |
| Панкреатит/Pancreatitis                                                                                                       | 7 (20 %)                                  | 4 (11 %)                                       |                                                                                                                                     |
| Стеноз анастомоза/Anastomosis stenosis                                                                                        | 3 (9 %)                                   | 3 (9 %)                                        |                                                                                                                                     |
| Недостаточность анастомоза/Insufficiency of anastomosis                                                                       | 1 (3 %)                                   | 2 (6 %)                                        |                                                                                                                                     |
| Панкреонекроз/Pancreatonecrosis                                                                                               | –                                         | 2 (6 %)                                        |                                                                                                                                     |
| Анастомозит/Anastomosis                                                                                                       | 4 (11 %)                                  | 6 (17 %)                                       |                                                                                                                                     |
| Абсцесс ложа селезенки/Abscess of the spleen bed                                                                              | 2 (6 %)                                   | 3 (9 %)                                        |                                                                                                                                     |

мужчин – 18 (51 %) и женщин – 17 (49 %), их соотношение составило 1,05:1 ( $p=0,99$ ). Средний возраст больных в контрольной группе равнялся  $55,25 \pm 10,17$  года (43;63), в основной –  $53,6 \pm 10,78$  года (45;63). В большинстве случаев наблюдалось тотальное поражение желудка: в основной группе – у 21 (60 %), в контрольной – у 22 (62,86 %) больных. Субтотальное поражение в основной группе выявлено у 14 (40 %), в контрольной группе – у 13 (37,14 %) пациентов ( $\chi^2=0,0571$ ;  $p=0,7811$ ). Опухоли преимущественно были представлены аденокарциномой низкой степени дифференцировки – в основной группе в 20 (57,14 %), в контрольной в 25 (71,43 %) наблюдениях – и перстневидноклеточным раком – в 15 (42,86 %) и 10 (28,57 %) случаях соответственно ( $\chi^2=0,057$ ;  $p=0,2$ ).

В сравниваемых группах значимых различий по характеру послеоперационных осложнений не выявлено (табл. 3). В основной группе осложнения IA степени составили 51 %, IB – 20 % (панкреатит у 7 пациентов, купировался медикаментозно), IIA – 11 % (анастомозит у 4 пациентов, купировался медикаментозно), IIB – 9 % (стеноз анастомоза, требовалось выполнение 2–3 процедур баллонной

дилатации), IC – 3 % (недостаточность анастомоза, потребовалось зондовое питание в течение 12 сут, после чего недостаточность анастомоза купировалась), IIIA – 6 % (абсцесс ложа селезенки, проводилось дренирование ложа селезенки под УЗИ-навигацией). В группе контроля IA – 40 %, IB – 11 % (панкреатит у 4 пациентов, купировался медикаментозно), IIA – 17 % (анастомозит у 6 пациентов, купировался медикаментозно), IIB – 6 % (стеноз анастомоза, требовалось выполнение 2–3 процедур баллонной дилатации), IC – 6 % (недостаточность анастомоза, потребовалась установка пищеводных стентов на два месяца), IIIA – 15 % (абсцесс ложа селезенки у 3 (9 %) пациентов и панкреонекроз хвоста поджелудочной железы у 2 (6 %) пациентов со спленэктомией – дренирование ложа селезенки под УЗИ-навигацией). Случаев послеоперационной летальности в обеих группах не было.

Нежелательные явления (НЖЯ) в процессе химиотерапии в обеих группах носили кратковременный и обратимый характер. Наиболее частым НЖЯ была гематологическая токсичность (45,5 %), выраженность которой соответствовала I–II степе-

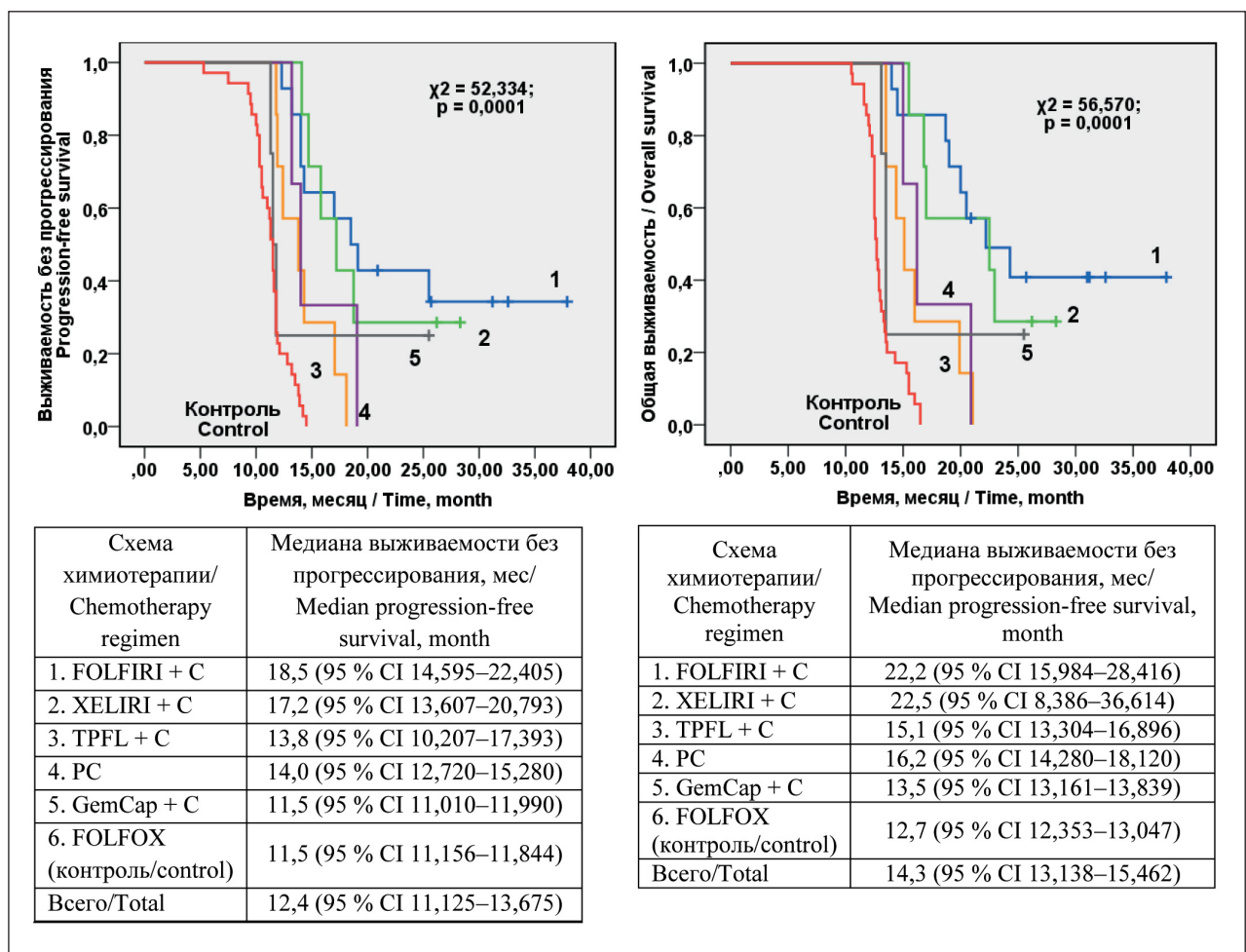


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (слева) и общая выживаемость (справа) в исследуемых группах по методу Каплана–Мейера

Fig. 2. Progression-free survival (left) and overall survival (right) in the study groups according to the Kaplan–Mayer method



ни, согласно критериям CTC-NCI. Лейкопения I–II степени наблюдалась у 23 (33 %), нейтропения I–II степени – у 4 (5,7 %), анемия легкой степени – у 25 (35,7 %), тромбоцитопения I–II степени – у 5 (7,1 %) пациентов. Фебрильных нейтропений отмечено не было. Несколько реже наблюдались гастроинтестинальные НЖЯ. Тошнота и рвота I–II степени отмечались в 19,1 %, гепатотоксичность I–II степени – в 7,3 % случаев, алопеция – в 9,1 %, диарея – в 15,3 % случаев. Значимых отличий по уровню токсичности послеоперационной химиотерапии в сравниваемых группах не выявлено ( $p>0,05$ ).

Сроки наблюдения за больными составили от 10 до 37,9 мес. В основной группе медиана ВВП составила 15,8 мес, с интерквартильным размахом (13,5–19,1), в группе контроля – 11,2 (10,3–11,6) мес ( $p<0,001$ ;  $\chi^2=47,662$ ). Медиана ОВ в основной группе составила 18,7 мес, с интерквартильным размахом (15,0–24,3), в контрольной группе – 12,7 (11,3–13,1) мес ( $p<0,001$ ;  $\chi^2=50,731$ ).

В основной группе удалось достичь 1-летней выживаемости у 35 (100 %), 2-летней – у 9 (27 %), 3-летней – у 1 (3 %) пациента. В группе контроля показатели двух- и трехлетней выживаемости не получены, срок одного года после завершения лечения пережили 29 (87 %) больных, у остальных ( $n=6$ ) пациентов продолжительность жизни менее 1 года (рис. 2). В основной группе даже при разделении на подгруппы, в зависимости от получаемой комбинации цитостатиков, отмечены значимые различия по сравнению с пациентами контрольной группы, которым проводилась эмпирически назначенная схема FOLFOX. Наилучшая выживаемость наблюдалась у пациентов ( $n=14$ ), получавших персонализированно назначенную схему FOLFIRI с интраперитонеальным введением цисплатина. Из них 6 больных живы и находятся под наблюдением, в том числе 5 – без признаков прогрессирования. Медиана общей выживаемости в этой подгруппе, составила 22,2 (15,9–28,4) мес.

### Обсуждение

По данным литературы, медиана общей выживаемости больных РЖ с ПК без лечения составляет 5,6 мес [25]; при системной химиотерапии без циторедукции – 10,2 мес [26]; после циторедуктивных операций в комбинации с системной химиотерапией (в нашем исследовании это группа контроля) – 12,7 мес [27]. По данным A.C. Gamboa et al., при использовании в комбинации CRS + HIPEC при лечении больных РЖ с ПК медиана общей выживаемости составила 14,4 мес, но было показано, что у пациентов с высоким индексом канцероматоза  $>12$  не получено преимуществ от этого метода лечения [28].

Таким образом, медиана ОВ (18,7 мес) по результатам нашего исследования выше, чем в группе контроля и при описанных в мировой ли-

тературе исследованиях (CRS + HIPEC). Кроме того, пациенты, персонализированно получавшие схему FOLFIRI с интраперитонеальным введением цисплатина, имели еще большую выживаемость – 22,2 (15,9–28,4) мес. Ранее было показано, что медиана выживаемости без прогрессирования эмпирически назначенных схем химиотерапии с препаратами платины, фторурацила, иринотекана и лекофторина (без проведения циторедуктивной операции) не превышает 6,8 (2,6–11,1) – 11,3 (9,3–13,3) мес [29]. В исследовании китайских авторов пациентам проводили терапию по схемам FOLFIRI или FOLFOX без циторедукции, и медиана общей выживаемости составила 9,9 (6,0–13,5) и 12,0 (10,3–13,7) мес соответственно [30]. Эти данные сравнимы с выживаемостью в нашей группе контроля, в которой пациентам еще и выполнялась циторедукция. Можно полагать, что она не сыграла значительной роли в увеличении выживаемости при эмпирическом назначении схемы FOLFOX. С помощью персонализированного подбора режима химиотерапии и циторедуктивной операции удалось увеличить медиану ВВП в основной группе на 4,6 мес (на 29,1 %) и медиану ОВ на 6 мес (на 32 %). При этом 9 (27 %) пациентов в основной группе живы по настоящее время, из них у 8 (23 %) не выявлено признаков прогрессирования заболевания при продолжительности наблюдения от 20,9 до 37,9 мес.

Анализ объемов циторедуктивного оперативного вмешательства у этих пациентов показывает, что им была выполнена оптимальная циторедукция: лимфодиссекция D2, R0-резекция, полнота циторедукции – CC0. При этом статус PCI соответствовал 0–4, статус N – 1. Исключение составляет один пациент (прогрессирование на 25,5 мес наблюдения, жив по настоящее время, продолжительность жизни – 31 мес), которому была выполнена неоптимальная циторедукция: исходный PCI=9, выполнена лимфодиссекция D1+ (не удален конгломерат лимфоузлов в области чревного ствола, размером 6 см), R1-резекция (положительный край по дистальной границе резекции), полнота циторедукции – CC2, по результатам гистологического исследования статус N – 3 (метастазы в 13 из 30 удаленных лимфоузлов). В данном случае можно говорить о непосредственной эффективности персонализированного режима химиотерапии, так как через 6 мес после операции при контрольном обследовании отмечена частичная регрессия удаленных метастатических лимфоузлов в области чревного ствола, прогрессирование наступило на сроке 25,5 мес в виде двустороннего метастатического плеврита и множественных метастазов в легкие.

### Заключение

Разработанный метод лечения рака желудка с перитонеальным канцероматозом позволяет улуч-

шить отдаленные результаты комбинированного лечения в виде значимого увеличения медианы ВБП и ОВ. Пациентам с РЖ с исходной перитонеальной диссеминацией без других отдаленных метастазов, с  $PCI \leq 12$  можно рекомендовать выполнение оптимальной циторедукции (лимфодиссекция D2, R0-резекция, полнота циторедукции CC0),

с последующей персонифицированной системной и интраперитонеальной химиотерапией. Разработанный алгоритм персонификации химиотерапии позволяет подобрать не только оптимальную схему послеоперационной химиотерапии, но и резервную схему, которая будет использоваться при прогрессировании заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(4): 313.
- Степанов И.В., Падернов 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)].
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (in Russian)].
- Ida S., Watanabe M. Conversion surgery for stage IV gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4: 22. doi: 10.20517/2394-4722.2017.75.
- Boerner T., Piso P. A narrative review of intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery (CRS) for peritoneal metastases in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(Suppl 1): 59–67. doi: 10.21037/jgo-20-284.
- Yonemura Y., Prabhu A., Sako S., Ishibashi H., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Nishihara K., Brandl A., Fushida S. Long Term Survival after Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Chemotherapy in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 116. doi: 10.3390/cancers12010116.
- Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J., Kim Y.W., Terashima M., Han S.U., Iwasaki Y., Hyung W.J., Takagane A., Park D.J., Yoshikawa T., Hahn S., Nakamura K., Park C.H., Kurokawa Y., Bang Y.J., Park B.J., Sasako M., Tsujinaka T.; REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 309–18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
- Llueca A., Climent M.T., Escrig J., Carrasco P., Serra A.; MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Validation of three predictive models for suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 8111. doi: 10.1038/s41598-021-86928-2.
- Zhang C., Patel A., Hegeholtz D., Brown K., Shostrom V., Pottebaum M., Foster J.M. Cytoreductive Surgery with HIPEC is a Safe and Effective Palliative Option in Chemorefractory Symptomatic Peritoneal Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(5): 3337–46. doi: 10.1245/s10434-022-11233-8.
- Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?). Практический онкология. 2014; 15(2): 93–100. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? Practical Oncology. 2014; 15(2): 93–100. (in Russian)].
- Yonemura Y., Fong Y., Gamblin T., Han E., Lee B., Zager J. Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer. *Cancer Reg Ther*. 2020; 113–24. doi: 10.1007/978-3-030-28891-4 10.
- Yonemura Y., Ishibashi H., Sako S., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Wakama S., Kamada Y., Nishihara K. Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(16): 2057–66. doi: 10.1080/14656566.2020.1793957.
- Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Aboud K., Bereder J.M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O.; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
- Macedo F., Ladeira K., Longatto-Filho A., Martins S.F. Gastric cancer treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: revisiting an option for peritoneal carcinomatosis. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4: 8. doi: 10.20517/2394-4722.2017.72.
- Maeda H., Kobayashi M., Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(39): 10936–47. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.10936.
- Sugarbaker P.H. Stomach cancer: prevention and treatment of metastases in the peritoneum. *J Treatment of cancer metastases* 2018; 4: 7. doi: 10.20517/2394-4722.2017.67.
- Cisto M., Filip A.A., Arnold Offerhaus G.J., Cisel B., Rawicz-Pruszyński K., Skierucha M., Polkowski W.P. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. *Oncotarget*. 2018; 9(27): 19427–42. doi: 10.18632/oncotarget.24827.
- Родионов Е.О., Миллер С.В., Ефимеев Л.А., Тузиков С.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Литвяков Н.В., Маркович В.А., Урманов У.Б. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии. Вестник Авиценны. 2019; 21(3): 420–5. [Rodionov E.O., Miller S.V., Evtsev L.A., Tuzikov S.A., Tsyganov M.M., Deryusheva I.V., Litvyakov N.V., Markovich V.A., Uрманov U.B. Combined treatment of patients with non-small cell lung cancer with personalized adjuvant chemotherapy. *Avicenna's Bulletin*. 2019; 21(3): 420–5. (in Russian)]. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425.
- Казанцева П.В., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Персонализированный подход к назначению неoadъювантной химиотерапии больным с люминальным В раком молочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли. Злокачественные опухоли. 2015; 4(s2): 354–5. [Kazantseva P., Slonimskaya E.M., Litvyakov N.V. Personalized neoadjuvant chemotherapy based on the molecular genetic characteristics of the tumor in patients with luminal B breast cancer. *Malignant tumors*. 2015; 4(s2): 354–5. (in Russian)].
- Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Ibragimova M.K., Miller S.V., Cheremisinova O.V., Frolova I.G., Tuzikov S.A., Litviakov N.V. Personalized Prescription of Chemotherapy Based on Assessment of mRNA Expression of BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS, and GSTP1 Genes in Tumors Compared to Standard Chemotherapy in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Pers Med*. 2022; 12(10): 1647. doi: 10.3390/jpm12101647.
- Litviakov N.V., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Kazantseva P.V., Doroshenko A.V., Garbukov E.Y., Frolova I.G., Slonimskaya E.M. Amplifications of Stemness Gene Loci-New Markers for the Determination of the Need for Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Breast Cancer. A Prospective Study. *J Pers Med*. 2021; 11(5): 397. doi: 10.3390/jpm11050397.
- Цыганов М.М., Родионов Е.О., Дерюшева И.В., Миллер С.В., Ибрагимова М.К., Писарева Л.Ф., Кожышкова Ю.Г., Тузиков С.А., Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В. Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком лёгкого после предоперационной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2017; 63(1): 122–7. [Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Deryusheva I.V., Miller S.V., Ibragimova M.K., Pisareva L.F., Kozhyschkovskaya Ju.G., Tuzikov S.A., Cherdynseva N.V., Litviakov N.V. Prognostic significance of monoresistance gene expression in the tumors of patients with small cell lung cancer after preoperative chemotherapy. *Problems in Oncology*. 2017; 63(1): 122–7. (in Russian)].
- Маркович В.А., Тузиков С.А., Попова Н.О., Родионов Е.О., Миллер С.В., Левонян Л.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Подолько Д.В. Способ комбинированного лечения резектабельного местнораспространенного рака желудка с канцероматозом брюшины, с применением персонализированной системной и интраперитонеальной химиотерапии. Патент РФ № 2773100. Опубл. 30.05.2022. [Markovich V.A., Tuzikov S.A., Popova N.O., Rodionov E.O., Miller S.V., Levonyan L.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litvyakov N.V., Podolko D.V. Method of combined treatment of resectable locally advanced gastric cancer with peritoneal carcinomatosis using personalized systemic and intraperitoneal chemotherapy. RF patent No. 2773100. Publ. 05/30/2022. (in Russian)].
- Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А., Неред С.Н., Пирогов С.С., Проценко С.А., Стилюди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М., Черных М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022; 12(3s2): 382–400. [Besova N.S., Bolotina L.V.,

Gamayunov S.V., Kalinin A.E., Kozlov N.A., Malikhova O.A., Nered S.N., Pirogov S.S., Protsenko S.A., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M., Chernykh M.V. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines. 2022; 12(3s2): 382–400. (in Russian)].

25. Kono K., Yong V.P., Okayama H., Shabbir A., Momma T., Ohki S., Takenoshita S., So J. Intraperitoneal chemotherapy for stomach cancer with peritoneal disease: the experience of Singapore and Japan. *Gastric Cancer*. 2016; 122–7. doi: 10.1007/s10120-016-0660-y.

26. Takahashi N., Kanda M., Yoshikawa T., Takiguchi N., Fujitani K., Miyamoto K., Ito Y., Takayama O., Imano M., Mitsumori N., Sakamoto J., Morita S., Kadera Y. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence: final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer*. 2018; 21(6): 1014–23. doi: 10.1007/s10120-018-0817-y.

27. Chia D.K.A., So J.B.Y. Recent Advances in Intra-peritoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2020; 20(2): 115–26. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e15.

28. Gamboa A.C., Winer J.H. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers*. 2019; 11(11): 1662. doi: 10.3390/cancers11111662.

29. Bouché O., Raoul J.L., Bonnetain F., Giovannini M., Etienne P.L., Lledo G., Arsène D., Paillet J.F., Guérin-Meyer V., Mitry E., Buecher B., Kaminsky M.C., Seitz J.F., Rougier P., Bedenne L., Milan C.; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5-FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004; 22(21): 4319–28. doi: 10.1200/JCO.2004.01.140.

30. Wen F., Zheng H., Zhang P., Zhou J., Chen H., Zhou K., Li Q., Bi F. Patient-based cost-effectiveness analysis of FOLFIRI versus FOLFOX7 for advanced gastric adenocarcinoma in China: A 4-year prospective randomised phase II study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020; 29(1). doi: 10.1111/ecc.13196.

Поступила/Received 24.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 09.01.2023

Принята к публикации/Accepted 27.01.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маркович Виталий Александрович**, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-код: 2954-8330. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

**Тузиков Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, 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.

**Родионов Евгений Олегович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

**Попова Наталья Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

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

**Миллер Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, и.о. заведующего отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

**Подолько Данил Владиславович**, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

**Цыденова Ирина Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2254-6961.

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

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



## ВКЛАД АВТОРОВ

**Маркович Виталий Александрович:** разработка концепции научной работы, дизайна исследования, сбор материалов, непосредственное оперативное и химиотерапевтическое лечение пациентов, статистический анализ данных, подготовка текста, редактирование, общая ответственность, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Тузиков Сергей Александрович:** общее руководство проектом.

**Родионов Евгений Олегович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Попова Наталья Олеговна:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Цыганов Матвей Михайлович:** анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Миллер Сергей Викторович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Подолько Данил Владиславович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

**Ибрагимова Марина Константиновна:** анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Литвяков Николай Васильевич:** разработка концепции научной работы, дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований, 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

**Vitaliy A. Markovich**, MD, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

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

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

**Natalia O. Popova**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

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

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

**Danil V. Podolko**, MD, Oncologist, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

**Irina A. Tsydenova**, Junior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Biological Institute, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia).

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

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



## AUTHOR CONTRIBUTION

**Vitaliy A. Markovich:** study conception and design, data collection, statistical data analysis, editing of the manuscript, critical revision with the introduction.

**Sergey A. Tuzikov,** research supervision.

**Evgeniy O. Rodionov:** critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Natalia O. Popova:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Matvey M. Tsyganov:** analysis and interpretation of the results of molecular genetic studies, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergey V. Miller:** research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Danil V. Podolko:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Irina A. Tsydenova:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Marina K. Ibragimova:** analysis and interpretation of the results of molecular genetic studies, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Nikolay V. Litviakov:** study conception and design, analysis and interpretation of the results of molecular genetic studies, 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: Журман В.Н., Нечушкина В.М. Опыт применения ингибитора поли (АДФ-рибозо) полимеразы олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 35–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-35-42

For citation: Zhurman V.N., Nechushkina V.M. Experience in the use of olaparib poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in maintenance therapy of BRCA-associated ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 35–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-35-42

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ПОЛИ (АДФ-РИБОЗО) ПОЛИМЕРАЗЫ ОЛАПАРИБА В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

В.Н. Журман<sup>1,2</sup>, В.М. Нечушкина<sup>3,4</sup>

ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток, Россия<sup>1</sup>

Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59.

E-mail: varvara2007@yandex.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Владивосток, Россия<sup>2</sup>

Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2<sup>2</sup>

«Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО»,

г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 1, стр. 1<sup>3</sup>

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Минздрава России,

г. Нижний Новгород, Россия<sup>4</sup>

Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1<sup>4</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – определить частоту мутаций генов *BRCA1/2*, эффективность лечения рака яичников в зависимости от их наличия и эффективность применения олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. **Материал и методы.** В ретроспективный анализ включено 355 пациенток с серозным раком яичников high-grade, I–IV стадий. Обследование на мутацию в гене *BRCA1/2* выполнялось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». **Результаты.** Мутации в генах *BRCA1/2* выявлены у 98 из 355 (27,6 %) пациенток. Мутации гена *BRCA1+* выявлены у 62 из 230 больных раком яичников IIIC–IV стадий (27,0 %), гена *BRCA2* – у 9 из 230 (3,9 %). При раке яичников IIIC–IV стадий мутации генов *BRCA* отсутствовали у 159 из 230 (69,1 %) больных. Медиана времени до прогрессирования при IIIC–IV стадиях заболевания с мутацией в гене *BRCA1* составила 22,0 мес, в гене *BRCA2* – 27,0 мес, без мутаций в генах *BRCA1/2* – 17,0 мес, медиана продолжительности жизни – 70,0; 65,0 и 45,0 мес соответственно. Пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий с мутацией в генах *BRCA1/2* были разделены на две группы. Первую группу (6 из 26, 23,1 %) составили пациентки с серозной карциномой яичников high-grade IIIC–IV стадий, получавших олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии химиотерапии, вторую группу (20 из 26, 76,9 %) составили пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий, получавшие олапариб в поддерживающем режиме после 2-й и более линий химиотерапии. **Заключение.** Наличие мутаций генов *BRCA1/2* значимо увеличило медиану продолжительности жизни пациенток с серозным раком яичников IIIC–IV стадий, а выполнение первичной циторедукции значимо улучшало общую выживаемость и выживаемость до прогрессирования. Поддерживающая терапия олапарибом более целесообразна после 1-й линии лечения, нежели после последующих.

**Ключевые слова:** рак яичников, *BRCA1/2* мутация, олапариб, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

## EXPERIENCE IN THE USE OF OLAPARIB POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITORS IN MAINTENANCE THERAPY OF BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER

V.N. Zhurman<sup>1,2</sup>, V.M. Nechushkina<sup>3,4</sup>

Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia<sup>1</sup>

59, Russkaya St., 690105, Vladivostok, Russia. E-mail: varvara2007@yandex.ru<sup>1</sup>

Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia<sup>2</sup>

22, Ostryakov Ave., 690002, Vladivostok, Russia<sup>2</sup>

Scientific and Educational Center "Eurasian Cancer Program" EAFO, Moscow, Russia<sup>3</sup>

1, Volokolamskoe sh., 125080, Moscow, Russia<sup>3</sup>

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia<sup>4</sup>

10/1, Minin and Pozharsky pl., 603005, Nizhny Novgorod, Russia<sup>4</sup>

### Abstract

Aim to study the frequency of *BRCA1/2* gene mutations, the efficacy of ovarian cancer therapy depending on the presence of *BRCA1/2* mutations as well as the efficacy of olaparib maintenance therapy in BRCA-associated ovarian cancer. **Material and Methods.** The retrospective analysis included 355 patients with high-grade, stage I–IV serous ovarian cancer. The examination for a mutation in the *BRCA1/2* gene was carried out within the framework of the program "Improvement of molecular genetic diagnostics in the Russian Federation in order to increase the effectiveness of antitumor treatment". **Results.** Mutations in the *BRCA1/2* genes were detected in 98 out of 355 (27.6 %) patients. Mutations of the *BRCA1+* gene were detected in 62 out of 230 patients with ovarian cancer of stages IIIC–IV (27.0 %), the *BRCA2* gene – in 9 out of 230 (3.9 %). In ovarian cancer of stages III–IV, *BRCA* gene mutations were absent in 159 of 230 (69.1 %) patients. The median time to progression in stages III–IV of the disease with a mutation in the *BRCA1* gene was 22.0 months, in the *BRCA2* gene – 27.0 months, in patients without mutations in the *BRCA1/2* genes – 17.0 months, median life expectancy – 70.0; 65.0 and 45.0 months, respectively. Patients with serous ovarian carcinoma of high-grade I–IV stages with the presence of mutations in the *BRCA1/2* genes were divided into two groups. The first group (6 out of 26 patients, 23.1 %) consisted of patients with stage IIIC–IV high-grade serous ovarian carcinoma, who received olaparib as maintenance therapy after the 1st line of chemotherapy, the second group (20 out of 26 patients, 76.9 %) were patients with stage I–IV high-grade serous ovarian carcinoma, who received olaparib in maintenance mode after 2 or more lines of chemotherapy. **Conclusion.** The presence of *BRCA1/2* gene mutations significantly increased the median life expectancy of patients with stage IIIC–IV serous ovarian cancer, and primary cytoreduction significantly improved both overall survival and survival to progression in this group of patients. Maintenance therapy with olaparib is more appropriate after the 1st line of treatment than after subsequent ones.

**Key words:** ovarian cancer, *BRCA1/2* mutation, olaparib, overall survival, progression-free survival.

**Введение.** Несмотря на имеющийся арсенал противоопухолевых лекарственных препаратов, результаты лечения распространенных форм рака яичников остаются неудовлетворительными. Около 10–15 % больных раком яичников имеют мутацию в генах *BRCA1/2*, при серозной карциноме высокой степени злокачественности (high-grade) – до 50 % [1, 2]. В нормально функционирующей клетке продукты этих генов задействованы в синтезе белков, контролирующих репарацию двухцепочечных повреждений ДНК для стабильного состояния генома и предотвращения накопления ошибок. Изменение функциональности генов *BRCA* приводит к сбою контроля клеточного деления и перерождению клетки в злокачественную. Наиболее чувствительными к таким изменениям экспрессии генов являются клетки молочной железы и яичников [3, 4]. Большинство из более чем 9000 полиморфизмов генов *BRCA* не оказывают значительного влияния

на вероятность развития рака. К вызывающим малигнизацию клеток относят более 3500 однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [5, 6]. Мутации в генах *BRCA* могут быть соматическими или герминальными. Носители герминальных мутаций *BRCA1/2* имеют повышенный риск развития рака молочной железы, яичников и некоторых других новообразований [7–9]. При соматических мутациях нарушение функции генов *BRCA* проявляется на уровне одной клетки, которая впоследствии может дать начало опухоли. ПАПП-ингибиторы лишают опухолевые клетки механизма восстановления одноцепочечных разрывов ДНК, что способствует их гибели [10]. Клетки опухоли яичников, содержащие вариативные гены *BRCA*, особенно чувствительны к ПАПП-ингибиторам, в частности к олапарибу [11–14].

**Целью исследования** является изучение частоты мутаций генов *BRCA1/2*, эффективности лече-

Таблица 1/Table 1

**Частота мутаций генов *BRCA1/2* при серозной карциноме яичников high-grade**  
**Frequency of *BRCA1/2* mutations in high-grade serous ovarian carcinoma**

| Мутации/<br>Mutations                          | I стадия/<br>Stage I | II стадия/<br>Stage II | III стадия/<br>Stage III | IV стадия/<br>Stage IV |
|------------------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| Ген <i>BRCA1</i> +/<br>The <i>BRCA1</i> + gene | 10 (14,3 %)          | 8 (27,6 %)             | 48 (25,1 %)              | 20 (30,8 %)            |
| Ген <i>BRCA2</i> +/<br>The <i>BRCA2</i> + gene | 1 (1,4 %)            | 1 (3,4 %)              | 7 (3,7 %)                | 3 (4,6 %)              |
| Не выявлены/<br>Not identified                 | 59 (84,3 %)          | 20 (69,0 %)            | 136 (71,2 %)             | 42 (64,6 %)            |
| Всего/Total                                    | 70 (100 %)           | 29 (100 %)             | 191 (100 %)              | 65 (100 %)             |

ния рака яичников в зависимости от их наличия и эффективности олапариба в поддерживающей терапии в 1-й линии и при рецидивах заболевания.

### Материал и методы

В ретроспективный анализ включено 355 пациенток с гистологически подтвержденным серозным раком яичников high-grade I–IV стадий, получавших лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере в период с 2016 по 2021 г. Обследование на мутацию в генах *BRCA1/2* выполнялось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (<http://www.cancergenome.ru>) на базе референсной лаборатории (лаборатория фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН) методом секвенирования нового поколения (NGS – Next Generation Sequencing) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе лаборатории Приморского краевого онкологического диспансера. Методом NGS обследовано 322 (90,7 %) пациентки, методом ПЦР – 33 (9,3 %) из 355 пациенток. Пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий с наличием мутации в генах *BRCA1/2* были разделены на 2 группы:

– первую группу составили пациентки с серозной карциномой яичников high-grade III–IV стадий, получавшие олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии при полном или частичном ответе (6 из 26; 23,1 %);

– во вторую группу вошли пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий (20 из 26; 76,9 %), получавшие олапариб в поддерживающем режиме после 2-й и более линий лечения при полном или частичном ответе на платиносодержащую химиотерапию.

Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26».

### Результаты

В период с 2016 по 2021 г. обследованы 355 пациенток с серозной карциномой яичников high-grade на наличие мутаций генов *BRCA1/2*. Из них у 257 (72,4 %) мутаций не обнаружено, у 98 (27,6 %) мутации были выявлены. Рак яичников I стадии был диагностирован у 19,7 %, II стадии – у 8,2 %, III стадии – у 53,8 % и IV стадии – у 18,3 % (табл. 1). Таким образом, у 86 из 98 (87,8 %) пациенток с BRCA-ассоциированной серозной карциномой яичников high-grade определялась мутация гена *BRCA1*, у 12 (12,2 %) – мутация гена *BRCA2*. Наиболее частая мутация с.5266dupC отмечена у 46,5 % пациенток с мутацией гена *BRCA1*. Частота мутаций с.4035delA, с.68\_69delAG и с.1961delA составила 10,5; 5,8 и 4,6 % соответственно. У BRCA2-положительных носителей чаще всего встречалась делеция с.6174delT (41,7 % пациенток).

Наибольшую долю в исследовании составили пациентки с серозным раком яичников high-grade III–IV стадией (n=229), из них мутации гена *BRCA1* выявлены у 68 (29,7 %), гена *BRCA2* – у 10 (4,4 %), отсутствовали мутации у 178 (77,7 %). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) у пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила  $22,0 \pm 3,1$  мес, гена *BRCA2* –  $27,0 \pm 7,3$  мес, без мутаций –  $17,0 \pm 1,1$  мес ( $p > 0,05$ ; рис. 1). Медиана продолжительности жизни (ПЖ) пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила  $70,0 \pm 10,6$  мес, гена *BRCA2* –  $65,0 \pm 8,4$  мес, без мутаций –  $45,0 \pm 5,2$  мес (рис. 2). Отмечены значимые различия общей выживаемости пациенток с мутациями гена *BRCA1* и без мутаций генов *BRCA1/2* ( $p = 0,004$ ).

Если на первом этапе лечения рака яичников III–IV стадий была проведена неоадьювантная химиотерапия, медианы ПЖ и ВДП составили при наличии мутаций генов *BRCA1/2* –  $62,0 \pm 6,0$  и  $16,0 \pm 2,84$  мес, в отсутствие мутаций –  $35,0 \pm 3,2$  и  $15,0 \pm 1,5$  мес. Выполнение первичной циторедукции значимо улучшало медианы ПЖ и ВДП при наличии мутаций генов *BRCA1/2* –  $107,0 \pm 26,3$  и  $26,0 \pm 2,1$  мес соответственно ( $p = 0,01$ , при сравнении с аналогичными показателями в группе неоадьювантной химиотерапии). Медианы ПЖ и



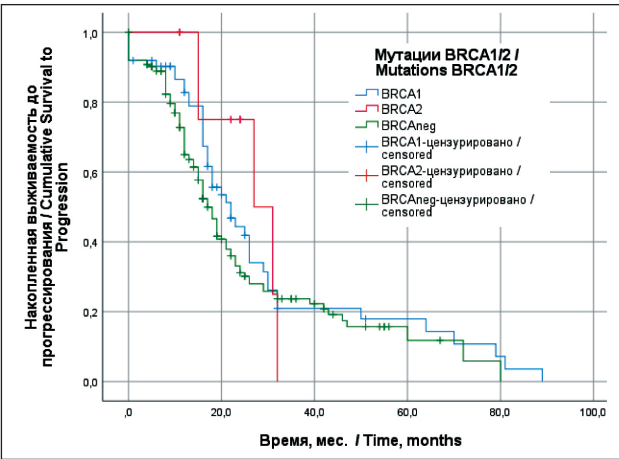


Рис. 1. Выживаемость до прогрессирования у пациенток с серозным раком яичников high-grade IIIC–IV стадий в зависимости от наличия мутаций генов *BRCA* 1/2 (метод Каплана–Мейера)  
Fig. 1. Survival to progression in patients with stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to *BRCA* 1/2 gene mutation status (Kaplan–Meyer method)

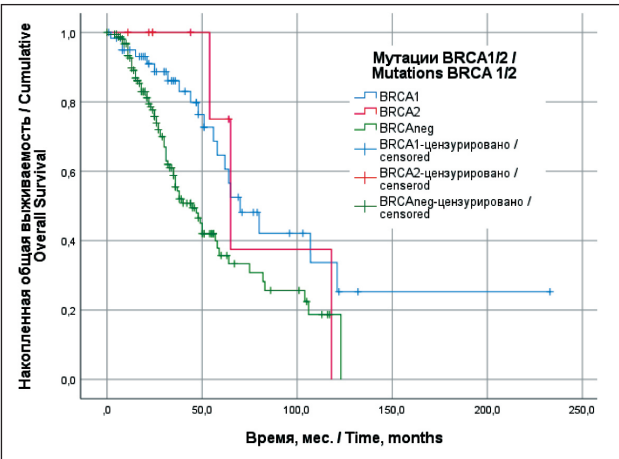


Рис. 2. Общая выживаемость пациенток с серозным раком яичников high-grade IIIC–IV стадий в зависимости от наличия мутаций генов *BRCA* 1/2 (метод Каплана–Мейера)  
Fig. 2. Overall survival of patients with s stage III–IV high-grade serous ovarian cancer by *BRCA* 1/2 gene mutation status (Kaplan–Meyer method)

ВДП при раке яичников IIIC–IV стадий в отсутствие мутаций после первичной циторедукции составили  $50,0 \pm 7,2$  мес и  $19,0 \pm 1,4$  мес и значимо не отличались от аналогичных показателей в группе неoadъювантной химиотерапии (табл. 2).  
При полной или оптимальной первичной циторедукции медиана ВДП была значимо выше (на 3 мес) только у пациенток с мутацией *BRCA1* ( $p=0,04$ ) по сравнению с больными без мутаций в генах *BRCA1/2*. Отмечается тенденция лучшей медианы продолжительности жизни у пациенток с наличием мутации *BRCA1* – 121,0 мес, у пациенток без мутаций в генах *BRCA1/2* – 59,0 мес, однако различия незначимы ( $p=0,12$ ). У пациенток с первичной циторедукцией в неоптимальном объеме отмечаются значимо лучшие показатели медианы времени до прогрессирования при наличии мутации в гене *BRCA1* – 25,0 мес, у пациенток без мутаций в генах *BRCA1/2* – 18,0 мес ( $p=0,04$ ). При полной/оптимальной первичной циторедукции

отмечена тенденция к увеличению медианы ПЖ как в группе в целом, так и в подгруппах по сравнению с больными с неоптимальной первичной циторедукцией, однако различия незначимы. В то же время при анализе ВБП отмечено значимое ее улучшение при полной/оптимальной первичной циторедукции в группе в целом ( $24,0 \pm 2,0$  vs  $18,0 \pm 0,9$  мес,  $p=0,02$ ), а также у больных без мутаций генов *BRCA1/2* ( $23,0 \pm 2,6$  vs  $18,0 \pm 2,2$  мес,  $p=0,04$ ) (табл. 3).  
В табл. 4 представлены результаты анализа лечения пациенток с интервальной циторедукцией, большинству из них выполнена неоптимальная циторедукция. Отмечено значимое увеличение медианы ВДП при полной/оптимальной первичной циторедукции в группе в целом ( $29,0 \pm 9,0$  vs  $15,0 \pm 1,6$  мес,  $p=0,02$ ), а также у больных без мутаций генов *BRCA1/2* ( $20,0 \pm 20,1$  vs  $13,0 \pm 1,3$  мес,  $p=0,03$ ).  
Из 98 пациенток с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий, у которых были выявле-

Таблица 2/Table 2  
Продолжительность жизни и время до прогрессирования при серозном раке яичников high-grade IIIC–IV стадий в зависимости от типа операции и мутации *BRCA1/2*  
Life expectancy and time to progression in patients with s stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to the type of surgery and *BRCA1/2* mutation status

| Мутации/<br>Mutations                         | ПЦР/PCR                                                |                                                         | ИЦР/ICR                                                |                                                         | p                              |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                               | Медиана ВДП, мес/<br>Median time to<br>progress, month | Медиана ПЖ, мес/<br>Median life expec-<br>tancy, months | Медиана ВДП, мес/<br>Median time to<br>progress, month | Медиана ПЖ, мес/<br>Median life expec-<br>tancy, months |                                |
| Гены <i>BRCA1/2</i> /<br><i>BRCA1/2</i> genes | $26,0 \pm 2,1$                                         | $107,0 \pm 26,3$                                        | $16,0 \pm 2,4$                                         | $62,0 \pm 6,0$                                          | 0,01 (ВБП/PFS)<br>0,01 (ОБ/OS) |
| Не выявлены/<br>Not identified                | $19,0 \pm 1,4$                                         | $50,0 \pm 7,2$                                          | $15,0 \pm 1,5$                                         | $35,0 \pm 3,2$                                          | 0,14 (ВБП/PFS)<br>0,07 (ОБ/OS) |
| Всего/Total                                   | $21,0 \pm 1,4$                                         | $70,0 \pm 13,3$                                         | $16,0 \pm 0,8$                                         | $48,0 \pm 9,2$                                          | 0,01 (ВБП/PFS)<br>0,01 (ОБ/OS) |

Таблица 3/Table 3

**Продолжительность жизни и время до прогрессирования при серозном раке яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от вида первичной циторедукции и наличия мутаций генов *BRCA1/2***  
**Life expectancy and time to progression in patients with s stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to the type of primary cytoreduction and the presence of *BRCA1/2* gene mutations**

| Мутации/Mutations                                                                         | n  | Медиана ПЖ, мес/<br>Median life expectancy, months | p <sup>a</sup> | Медиана ВВП, мес/<br>Median time without<br>progression, months | p <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| Первичная циторедукция полная и оптимальная/Primary cytoreduction is complete and optimal |    |                                                    |                |                                                                 |                |
| Ген <i>BRCA1</i> +/<br>The <i>BRCA1</i> + gene                                            | 17 | 121,0                                              | 0,88           | 26,0 ± 3,2                                                      | 0,19           |
| Ген <i>BRCA2</i> +/<br>The <i>BRCA2</i> + gene                                            | 1  | — <sup>b</sup>                                     | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup>                                                  | — <sup>b</sup> |
| Не выявлены/Not identified                                                                | 47 | 59,0 ± 25,3                                        | 0,12           | 23,0 ± 2,6                                                      | 0,04           |
| Всего/Total                                                                               | 65 | 82,0 ± 17,2                                        | 0,14           | 24,0 ± 2,0                                                      | 0,02           |
| Первичная циторедукция неоптимальная/Primary cytoreduction is suboptimal                  |    |                                                    |                |                                                                 |                |
| Ген <i>BRCA1</i> +/<br>The <i>BRCA1</i> + gene                                            | 22 | 107,0 ± 28,6                                       | 0,88           | 25,0 ± 5,1                                                      | 0,19           |
| Ген <i>BRCA2</i> +/<br>The <i>BRCA2</i> + gene                                            | 2  | — <sup>b</sup>                                     | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup>                                                  | — <sup>b</sup> |
| Не выявлены/Not identified                                                                | 59 | 49,0 ± 2,4                                         | 0,12           | 18,0 ± 2,2                                                      | 0,04           |
| Всего/Total                                                                               | 83 | 58,0 ± 10,5                                        | 0,14           | 18,0 ± 0,9                                                      | 0,02           |

Примечания: <sup>a</sup> – при сравнении аналогичных показателей в группах полной/оптимальной и неоптимальной циторедукции; <sup>b</sup> – показатели невозможно вычислить вследствие малого числа нецензурированных наблюдений.

Notes: <sup>a</sup> – when comparing similar values in groups of full/optimal and non-optimal cytoreduction; <sup>b</sup> – values cannot be calculated due to the small number of uncensored observations.

Таблица 4/Table 4

**Продолжительность жизни и время до прогрессирования при серозном раке яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от вида интервальной циторедукции и наличия мутаций генов *BRCA1/2***  
**Life expectancy and time to progression in patients with stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to the type of interval cytoreduction and the presence of *BRCA1/2* gene mutations**

| Мутации/Mutations                                                                             | n  | Медиана ПЖ, мес/<br>Median life expectancy months | p <sup>a</sup> | Медиана ВВП, мес/<br>Median time without<br>progression months | p <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|----------------|
| Интервальная циторедукция полная и оптимальная/Interval cytoreduction is complete and optimal |    |                                                   |                |                                                                |                |
| Ген <i>BRCA1</i> +/<br>The <i>BRCA1</i> + gene                                                | 4  | 56,0 ± 9,2                                        | 0,49           | 16,0 ± 9,5                                                     | 0,32           |
| Ген <i>BRCA2</i> +/<br>The <i>BRCA2</i> + gene                                                | 1  | — <sup>b</sup>                                    | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup>                                                 | — <sup>b</sup> |
| Не выявлены/Not identified                                                                    | 8  | 31,0 ± 21,9                                       | 0,22           | 20,0 ± 20,1                                                    | 0,03           |
| Всего/Total                                                                                   | 13 | 56,0 ± 9,0                                        | 0,17           | 29,0 ± 9,0                                                     | 0,02           |
| Интервальная циторедукция неоптимальная/Interval cytoreduction is suboptimal                  |    |                                                   |                |                                                                |                |
| Ген <i>BRCA1</i> +/<br>The <i>BRCA1</i> + gene                                                | 16 | 62,0 ± 19,9                                       | 0,49           | 13,0 ± 2,8                                                     | 0,32           |
| Ген <i>BRCA2</i> +/<br>The <i>BRCA2</i> + gene                                                | 5  | 65,0 ± 8,4                                        | — <sup>b</sup> | 27,0 ± 13,1                                                    | — <sup>b</sup> |
| Не выявлены/Not identified                                                                    | 47 | 35,0 ± 3,1                                        | 0,22           | 13,0 ± 1,3                                                     | 0,03           |
| Всего/Total                                                                                   | 68 | 38,0 ± 8,8                                        | 0,17           | 15,0 ± 1,6                                                     | 0,02           |

Примечания: <sup>a</sup> – при сравнении аналогичных показателей в группах полной/оптимальной и неоптимальной циторедукции; <sup>b</sup> – показатели невозможно вычислить вследствие малого числа нецензурированных наблюдений.

Notes: <sup>a</sup> – when comparing similar values in groups of full/optimal and non-optimal cytoreduction; <sup>b</sup> – values cannot be calculated due to the small number of uncensored observations.

ны мутации генов *BRCA1/2*, 26 (26,5 %) получали олапариб. Они были разделены на две группы, которые были исследованы отдельно. Первую группу составили 6 (23,1 %) пациенток с серозной

карциномой яичников high-grade IIIС–IV стадий, получавших олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии при полном или частичном ответе на нее.

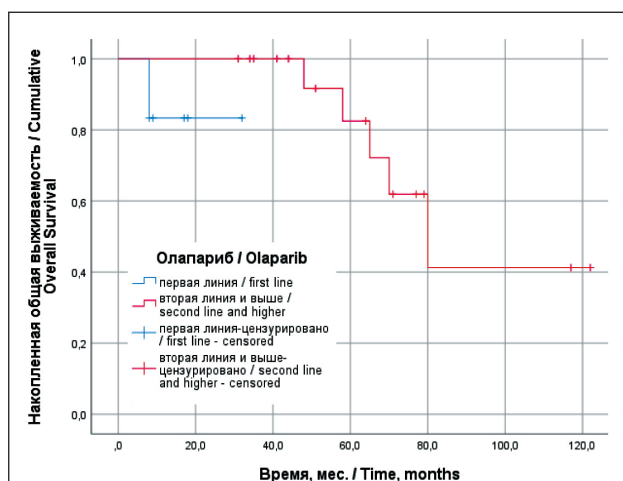


Рис. 3. Общая выживаемость при раке яичников в зависимости от сроков назначения олапариба (метод Каплана–Мейера)

Fig. 3. Overall survival in ovarian cancer patients according to the time of olaparib administration (Kaplan–Meyer method)

Вторую группу составили 20 (76,9 %) пациенток с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий, получавших олапариб в поддерживающем режиме после 2-й и более линий химиотерапии. Несмотря на малочисленность групп и небольшой период наблюдения, отмечено, что при назначении олапариба в 1-й линии медиана ПЖ не достигнута, в то время как при применении препарата при рецидивах медиана ПЖ составила  $80 \pm 9,6$  мес (различия незначимы) (рис. 3). Медиана ВДП при применении препарата в 1-й линии лечения не достигнута, при назначении по поводу рецидивов составила  $23,0 \pm 2,3$  мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были анемия (17,1 %) и нейтропения (6,8 %), что потребовало отмены препарата и купирования осложнений, далее лечение было продолжено. Других нежелательных явлений не зафиксировано.

### Обсуждение

На данный момент при впервые выявленном раке яичников обязательно проводится тестирование на наличие мутации генов *BRCA1/2* [15]. На долю наиболее частой в российской популяции мутации *BRCA1* 5382insC приходится 68 % [7]. Результаты исследования OVATAR показали, что примерно в половине случаев в российской популяции встречаются редкие мутации [16]. В нашем исследовании отмечена такая же тенденция. *BRCA*-ассоциированный рак яичников имеет агрессивное течение, но, учитывая высокую чувствительность к препаратам платины, длительное время сохраняет ответ на цитостатическую терапию. В работе А. Tyulyandina et al. [17] при оценке отдаленных результатов лечения в зависимости от мутаций генов *BRCA1/2* медиана ВДП при их наличии составила 18,3 мес, в отсутствие – 16,7 мес, различия статистически незначимы. Также

не выявлены различия в медиане ПЖ, в группе наследственного и спорадического рака она составила 71,9 и 79,1 мес соответственно.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SOLO1 изучало применение олапариба у пациенток с серозным и эндометриодным раком яичников high-grade III–IV стадий с мутациями в генах *BRCA* и полным или частичным клиническим ответом на платиносодержащую химиотерапию 1-й линии. При медиане наблюдения в группе олапариба – 56 мес и в группе плацебо – 60 мес медиана ВДП при применении олапариба составила 56 мес, в группе плацебо – 13,8 мес (ОР 0,33 [95 % ДИ 0,25–0,43]) [18]. В двойном слепом рандомизированном исследовании SOLO2/ENGOT-Ov21 олапариб назначался при платиночувствительном рецидиве *BRCA*-ассоциированного рака яичников с полным или частичным клиническим ответом на платиносодержащую химиотерапию, что увеличило медиану ВДП на 13,6 мес по сравнению с плацебо [19].

По данным проведенного нами ретроспективного анализа, медиана ВДП у пациенток с серозным раком яичников high-grade III–IV стадий с мутацией в гене *BRCA1* составила  $22,0 \pm 3,1$  мес, гена *BRCA2* –  $27,0 \pm 7,3$  мес, без мутаций –  $17,0 \pm 1,1$  мес. Медиана ПЖ у пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила  $70,0 \pm 10,6$  мес, гена *BRCA2* –  $65,0 \pm 8,4$  мес, без мутаций –  $45,0 \pm 5,2$  мес. Несмотря на малочисленность групп и небольшой период наблюдения, отмечено, что при назначении олапариба в 1-й линии медиана ПЖ не достигнута, в то время как при применении препарата при рецидивах медиана ПЖ составила  $80 \pm 9,6$  мес (различия незначимы). Медиана ВДП при применении препарата в 1-й линии лечения не достигнута, при назначении по поводу рецидивов она составила  $23,0 \pm 2,3$  мес. Частота нежелательных явлений в нашем анализе сопоставима с данными литературы [20, 21]. Создается впечатление о большей целесообразности применения олапариба при поддерживающей терапии после 1-й линии лечения *BRCA*-ассоциированного рака яичников. К аналогичным выводам приводит сопоставление результатов исследований SOLO-1 и SOLO-2 [18, 19].

### Заключение

Наличие мутаций генов *BRCA1/2* значительно увеличило медиану продолжительности жизни пациенток с серозным раком яичников III–IV стадий, а выполнение первичной циторедукции значительно улучшало как общую выживаемость, так и выживаемость до прогрессирования в этой группе больных. Поддерживающая терапия олапарибом более целесообразна после 1-й линии лечения, нежели после последующих.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee M.V., Katabathina V.S., Bowerson M.L., Mityul M.I., Shetty A.S., Elsayes K.M., Balachandran A., Bhosale P.R., McCullough A.E., Menias C.O. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2017; 37(4): 1005–23. doi: 10.1148/rg.2017160144.
2. Human Genome Variation Society [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. URL: <https://www.hgvs.org/>.
3. Huang Y.W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(2): 9380. doi: 10.1097/MD.00000000000009380.
4. Tung N.M., Garber J.E. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer*. 2018; 119(2): 141–52. doi: 10.1038/s41416-018-0127-5.
5. Dalton H.J., Coleman R.L. New biologic frontiers in ovarian cancer: Olaparib and PARP inhibition. *Am J Hematol Oncol*. 2015; 11(5): 5–12.
6. Kechin A.A., Boyarskikh U.A., Ermolenko N.A., Tyulyandina A.S., Lazareva D.G., Avdalyan A.M., Tyulyandina S.A., Kushlinskii N.E., Filipenko M.L. Loss of Heterozygosity in BRCA1 and BRCA2 Genes in Patients with Ovarian Cancer and Probability of Its Use for Clinical Classification of Variations. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 165(1): 94–100. doi: 10.1007/s10517-018-4107-9.
7. Hamel N., Feng B.J., Foretova L., Stoppa-Lyonnet D., Narod S.A., Imyanitov E., Sinilnikova O., Tihomirova L., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Hansen T., Nielsen F.C., Thomassen M., Yannoukakos D., Konstantopoulou I., Zajac F., Ciernikova S., Couch F.J., Greenwood C.M., Goldgar D.E., Foulkes W.D. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(3): 300–6. doi: 10.1038/ejhg.2010.203.
8. Huang K.L., Liu Y.L., Hsu Y.Y., Kuo W.L. Retrospective Analysis of Clinicopathological Features and Familial Cancer History of Synchronous Bilateral Breast Cancer. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(9): 1203. doi: 10.3390/healthcare9091203.
9. Батенева Е.И., Мецхеряков А.А., Крохина О.В., Петровский А.В., Рагимов А.А., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю., Любченко Л.Н. Однонуклеотидные полиморфизмы: роль в развитии рака молочной железы и перспективы клинического применения. *Malignant Tumours* 2015; 2: 3–12. [Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Krokhina O.V., Petrovsky A.V., Ragimov A.A., Kadochnikova V.V., Trofimov D., Lyubchenko L. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. *Malignant Tumours* 2015; 2: 3–12. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-2-3-12.
10. Underhill C., Toulmonde M., Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2011; 22(2): 268–79. doi: 10.1093/annonc/mdq322.
11. Anastasia P.J. Olaparib in Epithelial Ovarian Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2016; 7(7): 756–61.
12. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santaros A.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.
13. Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D., Parker K.M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N.J., Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005; 434(7035): 913–7. doi: 10.1038/nature03443. Erratum in: *Nature*. 2007; 447(7142): 346.
14. Evers B., Drost R., Schut E., de Bruin M., van der Burg E., Derksen P.W., Holstege H., Liu X., van Drunen E., Beverloo H.B., Smith G.C., Martin N.M., Lau A., O'Connor M.J., Jonkers J. Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(12): 3916–25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4953.
15. Тюляндина С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11(3s2): 164–76. [Tyulyandina S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Urmanceeva A.F., Khokhlova S.V. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and cancer of the fallopian tubes. *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines*. 2021; 11(3s2): 164–76. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
16. Tyulyandina A., Kekeeva T., Karaseva V., Gorbunova V., Kolomiets L., Filipenko M., Demidova I., Lyubchenko L., Imyanitov E., Cherdynseva N., Moliaka Y., Vodolazhky D., Andreev S., Statsenko G., Saevets V., Khokhlova S., Tkachenko S., Koroleva I., Lisyanskaya A., Tyulandina S. Comprehensive analysis of germline and somatic BRCA1/2 mutations in ovarian cancer population: Interim analysis of OVATAR prospective study. *J. Clin. Oncol*. 2017. 35(15).
17. Tyulyandina A., Harrison D., Yin W., Stepanova E., Kochenkov D., Solomko E., Peretolchina N., Daeyaeft F., Joos J.B., Van Aken K., Byakhov M., Gavrilova E., Tyulandina S., Tsimafeyev I. Alofanib, an allosteric FGFR2 inhibitor, has potent effects on ovarian cancer growth in preclinical studies. *Investigational new drugs*. 2017; 35(2): 127–133. doi: 10.1007/s10637-016-0404-1.
18. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W.H., Holmes E., Lowe E.S., DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(12): 1721–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021; 22(12): 539.
19. Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A., Asher R., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Pignata S., Friedlander M., Baldoni A., Park-Simon T.W., Tamura K., Sonke G.S., Lisyanskaya A., Kim J.H., Filho E.A., Milenkova T., Lowe E.S., Rowe P., Vergote I., Pujade-Lauraine E.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 620–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5.
20. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J., Mitchell G., Fried G., Stemmer S.M., Hubert A., Rosengarten O., Steiner M., Loman N., Bowen K., Fielding A., Domchek S.M. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 244–50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
21. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M., Scott C., Weitzel J.N., Oaknin A., Loman N., Lu K., Schmutzler R.K., Matulonis U., Wickens M., Tutt A. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010; 376(9737): 245–51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60893-8.

Поступила/Received 27.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 16.01.2023

Принята к публикации/Accepted 06.02.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Журман Варвара Николаевна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток, Россия). E-mail: [varvara2007@yandex.ru](mailto:varvara2007@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-6927-3336.

**Нечушкина Валентина Михайловна**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и главный научный сотрудник, «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО» (г. Москва, Россия); профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Журман Варвара Николаевна:** разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи.



**Нечушкина Валентина Михайловна:** разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**ABOUT THE AUTHORS**

**Varvara N. Zhurman**, MD, PhD, Oncologist, Primorsky Regional Cancer Center; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Vladivostok, Russia). E-mail: varvara2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6927-3336.

**Valentina M. Nechushkina**, MD, DSc, Deputy Director for Research, Chief Researcher, Scientific and Educational Center "Eurasian Cancer Program" EAFO (Moscow, Russia); Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia).

**AUTHOR CONTRIBUTION**

**Varvara N. Zhurman:** study design, data collection, data analysis, writing of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

**Valentina M. Nechushkina:** study design, data collection, data analysis, writing of the manuscript.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-43-54

УДК: 616-006.448:612.112.94

Для цитирования: Баторов Е.В., Аристова Т.А., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А., Денисова В.В., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. Экспрессия рецепторов цитокинов с общей  $\gamma$ -цепью как маркеров функциональных фенотипов PD-1- и TIM-3-позитивных Т-клеток при множественной миеломе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 43–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-43-54

For citation: Batorov E.V., Aristova T.A., Ushakova G.Yu., Sizikova S.A., Denisova V.V., Shevela E.Ya., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Common  $\gamma$ -chain cytokine receptors as functional phenotype markers of PD-1- and TIM-3-positive T cells in multiple myeloma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 43–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-43-54

## ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ЦИТОКИНОВ С ОБЩЕЙ $\gamma$ -ЦЕПЬЮ КАК МАРКЕРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ФЕНОТИПОВ PD-1- И TIM-3-ПОЗИТИВНЫХ Т-КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Е.В. Баторов, Т.А. Аристова, Г.Ю. Ушакова, С.А. Сизикова, В.В. Денисова,  
Е.Я. Шевела, А.А. Останин, Е.Р. Черных

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14. E-mail: ebatorov@mail.ru

### Аннотация

Т-клетки, экспрессирующие чек-поинт рецепторы PD-1, TIM-3 и др., являются потенциальной мишенью для таргетной иммунотерапии при множественной миеломе (ММ), однако включают в себя различные популяции клеток, дисрегуляция которых может приводить к развитию нежелательных реакций. **Целью исследования** явилось изучение маркеров активации, рецепторов гомеостатических цитокинов и транскрипционных факторов, экспрессируемых PD-1- и TIM-3-позитивными Т-клетками у больных ММ на этапе индукционной терапии. **Материал и методы.** Было исследовано относительное содержание циркулирующих PD-1- и/или TIM-3-позитивных и негативных Т-клеток, экспрессирующих рецепторы цитокинов с общей  $\gamma$ -цепью CD25, CD122, CD127, фосфорилированный STAT5 и транскрипционный фактор EOMES, ассоциированный с Т-клеточным истощением, методом проточной цитометрии у 17 здоровых доноров, 22 больных ММ в состоянии ремиссии и 7 больных ММ с прогрессирующим течением. **Результаты.** Пул Т-лимфоцитов, экспрессирующих ингибиторные чек-поинт рецепторы PD-1 и/или TIM-3, у больных ММ включал в себя: CD25<sup>+</sup>EOMES<sup>+</sup> активированные клетки, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки (Treg), CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>EOMES<sup>+</sup> дисфункциональные клетки. CD25<sup>+</sup> Т-клетки здоровых доноров и больных ММ независимо от экспрессии исследованных чек-поинт рецепторов были EOMES-негативными. Не выявлено такой ассоциации для рецепторов цитокинов CD122 и CD127. EOMES в большей степени является маркером Т-клеточного истощения для CD4<sup>+</sup> Т-клеток, но не для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, в которых он более ассоциирован с активацией. Доля CD4<sup>+</sup> Treg среди циркулирующих PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток была относительно невысока. Более высокое содержание рецепторов цитокинов в популяции TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток может свидетельствовать о преимущественном вовлечении TIM-3 в контроль гомеостатической пролиферации зрелых Т-клеток в условиях лимфопении, в то время как экспрессия PD-1 может быть более ассоциирована с регуляцией активации через Т-клеточный рецептор. Уровни PD-1<sup>+</sup> и/или TIM-3<sup>+</sup> активированных, дисфункциональных и регуляторных Т-клеток в перспективе могут быть использованы для прогноза безопасности и эффективности таргетной иммунотерапии.

**Ключевые слова:** множественная миелома; PD-1; TIM-3; CD25; CD122; EOMES; Т-клеточное истощение, регуляторные Т-клетки.

## COMMON $\gamma$ -CHAIN CYTOKINE RECEPTORS AS FUNCTIONAL PHENOTYPE MARKERS OF PD-1- AND TIM-3-POSITIVE T CELLS IN MULTIPLE MYELOMA

E.V. Batorov, T.A. Aristova, G.Yu. Ushakova, S.A. Sizikova, V.V. Denisova, E.Ya. Shevela, A.A. Ostanin, E.R. Chernykh

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia  
14, Yadrintsevskaya St., 630099, Novosibirsk, Russia. E-mail: ebatorov@mail.ru

### Abstract

T cells expressing checkpoint receptors PD-1, TIM-3 etc., are potential targets for monoclonal antibody immunotherapy in multiple myeloma (MM). However, checkpoint expressing T cell compartment includes different subsets, and their dysregulation following anti-checkpoint therapy can lead to the development of adverse events. **The aim of this study** was to evaluate activation markers – homeostatic cytokine receptors and transcription factors expressed by PD-1- and TIM-3-positive T cells. **Material and Methods.** Relative counts of circulating PD-1- and/or TIM-3-positive and negative T cells expressing common  $\gamma$ -chain cytokine receptors CD25, CD122, CD127, phosphorylated STAT5, and transcription factor EOMES associated with T cell exhaustion were studied using flow cytometry in 17 healthy donors, 22 MM patients with remission and 7 MM patients with progressive disease. **Results.** T cells expressing PD-1 and/or TIM-3 inhibitory checkpoint receptors in MM patients consisted of CD25<sup>+</sup>EOMES<sup>+</sup> activated cells, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells (Treg), CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>EOMES<sup>+</sup> dysfunctional cells. CD25<sup>+</sup> T cells from healthy donors and MM patients, regardless of the expression of the studied checkpoint receptors, were EOMES-negative. No such association was found for CD122 and CD127 cytokine receptors. EOMES is a marker of T cell exhaustion for CD4<sup>+</sup> T cells, but not for CD8<sup>+</sup> T cells, in which it is more associated with activation. The proportion of CD4<sup>+</sup> Tregs among circulating PD-1<sup>+</sup> and TIM-3<sup>+</sup> T cells was relatively low. A higher content of cytokine receptors in the population of TIM-3<sup>+</sup> T cells may indicate the predominant involvement of TIM-3 in the control of homeostatic proliferation of mature T cells under lymphopenic conditions, while the expression of PD-1 may be more associated with the regulation of activation through T cell receptor. PD-1<sup>+</sup> and/or TIM-3<sup>+</sup> levels of activated, dysfunctional, and regulatory T cells can potentially be used to predict the safety and efficacy of targeted immunotherapy.

**Key words:** multiple myeloma; PD-1; TIM-3; CD25; CD122; EOMES; T cell exhaustion; regulatory T cells.

### Введение

Множественная миелома (ММ), второе по распространенности опухолевое заболевание системы крови, остается неизлечимым состоянием, несмотря на разработку и внедрение в практику ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид), а также высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [1, 2].

Ранее было показано, что при ММ, как и при большинстве других опухолей, повышено содержание Т-клеток, экспрессирующих ингибиторные сигнальные («чек-поинт») рецепторы PD-1, TIM-3 и др. [3–6]. Транзиторная экспрессия чек-поинт рецепторов ассоциирована с активацией Т-клеток, а устойчивая – с Т-клеточным истощением, состоянием дисфункции Т-клеток памяти, возникающим при длительной антигенной стимуляции [7]. Контакт экспрессированных на опухолевых и стромальных клетках и растворимых чек-поинт лигандов (PD-L1/PD-L2 для PD-1, галектин-9 для TIM-3 и т.д.) с «истощенными» Т-клетками приводит к значительному ослаблению функциональной активности последних. Состояние Т-клеточного

истощения обратимо на ранних этапах, блокада чек-поинт молекул моноклональными антителами предотвращает ускользание опухоли из-под иммунного надзора [7, 8].

Попытки использования моноклональных антител (ингибиторов чек-поинт рецептора PD-1), эффективных при ряде солидных опухолей и лимфоме Ходжкина, при ММ сопровождались снижением показателей выживаемости вследствие частого развития нежелательных явлений и низкой частоты объективного ответа на терапию [9, 10]. Неудовлетворительный ответ на таргетную анти-PD-1 терапию при ММ и большинстве неходжкинских лимфом может быть связан не с восстановлением функции истощенных Т-клеток, а с нарушением регулирования активированных Т-клеток, например, вирус-специфических или аутореактивных популяций, а также регуляторных Т-клеток (Treg). Ранее была показана возможность экспрессии PD-1 и TIM-3 эффекторными Т-клетками при стимуляции цитокинами с общей  $\gamma$ -цепью (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21) *in vitro* и в процессе гомеостатической пролиферации *in vivo* [11–13], блокада ингибиторами чек-поинт молекул также может приводить к нарушению регуляции пролиферирующих Т-клеток

с последующим развитием аутоиммунных нежелательных реакций. Также могут отличаться свойства Т-клеток, экспрессирующих разные ингибиторные сигнальные молекулы; по-видимому, TIM-3<sup>+</sup> и особенно PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>Т-клетки относятся к более «истощенным» по сравнению с PD-1<sup>+</sup>, в значительной мере сохраняющим цитотоксический и цитокин-продуцирующий потенциал [6]. Изучение дополнительных фенотипических маркеров функционального состояния Т-клеток, экспрессирующих чек-пойнт рецепторы, вероятно, позволит прогнозировать развитие иммуноопосредованных побочных реакций таргетной иммунотерапии.

**Целью исследования** явилось изучение маркеров активации, рецепторов гомеостатических цитокинов и транскрипционных факторов, экспрессируемых PD-1- и TIM-3-позитивными Т-клетками.

### Материал и методы

В исследование включено 29 больных ММ (таблица), находившихся на стационарном лечении в отделении гематологии с февраля 2021 г. по апрель 2022 г. Данным пациентам ранее не проводили высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК. В качестве группы сравнения было обследовано 17 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Исследования проводились после получения от всех участников письменного информированного

согласия и были одобрены решением локального этического комитета НИИФКИ. Набор образцов периферической крови (ПК) проводили перед очередным курсом химиотерапии при абсолютном содержании лейкоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$ .

Лизис эритроцитов проводили раствором VersaLyse («Beckman Coulter», Франция) в соответствии с инструкцией. Методом проточной цитометрии оценивали относительное содержание субпопуляций Т-клеток, позитивных по одному из ингибиторных сигнальных рецепторов (PD-1 или TIM-3) – PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> и TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>-</sup>, а также двойных позитивных PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клеток в пуле CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, используя анти-CD3 (FITC, PerCP), анти-CD8 (FITC, PE-Cy7), анти-CD4 (FITC, PerCP), анти-PD-1 (APC), анти-TIM-3 (PE, PerCP/Cy 5.5, BV421) моноклональные антитела («BD Biosciences», «Biolegend», США). В каждой из PD-1- и/или TIM-3-позитивных субпопуляций, а также в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках, не экспрессирующих ингибиторные сигнальные рецепторы PD-1 и TIM-3 (PD-1<sup>-</sup>TIM-3<sup>-</sup>), оценивали относительное содержание клеток, экспрессирующих рецепторы гомеостатических цитокинов/поверхностных маркеров активации: CD25 (PE), CD122 (BV510), CD127 (Alexa Fluor 647). Также проведена оценка внутриклеточного содержания фосфорилированного преобразователя сигнала и активатора транскрипции 5 (STAT5, signal transducer and

Таблица/Table

### Характеристика пациентов Patient characteristics

| Показатель/Characteristics                                                                                                      | Значение/Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Возраст, годы; медиана (мин-макс)/Age, years; median (min-max)                                                                  | 57 (37–64)     |
| Пол, женщины/мужчины/Gender, female/male                                                                                        | 17/12          |
| Стадия по Durie–Salmon/Durie–Salmon stage                                                                                       |                |
| II                                                                                                                              | 11             |
| III                                                                                                                             | 18             |
| Вариант/Types                                                                                                                   |                |
| IgG                                                                                                                             | 18             |
| IgA                                                                                                                             | 7              |
| Бенс–Джонса/Bence Jones                                                                                                         | 3              |
| Нет данных/Not available                                                                                                        | 1              |
| Ответ на терапию на момент исследования/Disease status at the time of the study                                                 |                |
| Полная ремиссия, очень хороший частичный ответ/<br>Complete remission, very good partial response                               | 8              |
| Частичный ответ/Partial remission                                                                                               | 14             |
| Минимальный ответ, рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома/<br>Minimal response, relapsed/refractory multiple myeloma | 7              |
| Количество режимов химиотерапии перед исследованием/<br>Chemotherapy regimens before the analysis                               |                |
| 1 (бортезомиб-содержащие режимы)/<br>1 (bortezomib-based regimens)                                                              | 6              |
| 2 (+ леналидомид-содержащие режимы или DCEP/EDAP/<br>2 (+ lenalidomide-containing regimens or DCEP/EDAP)                        | 17             |
| ≥3 (+ леналидомид-содержащие режимы + DCEP/EDAP/<br>≥3 (+ lenalidomide-containing regimens + DCEP/EDAP)                         | 6              |



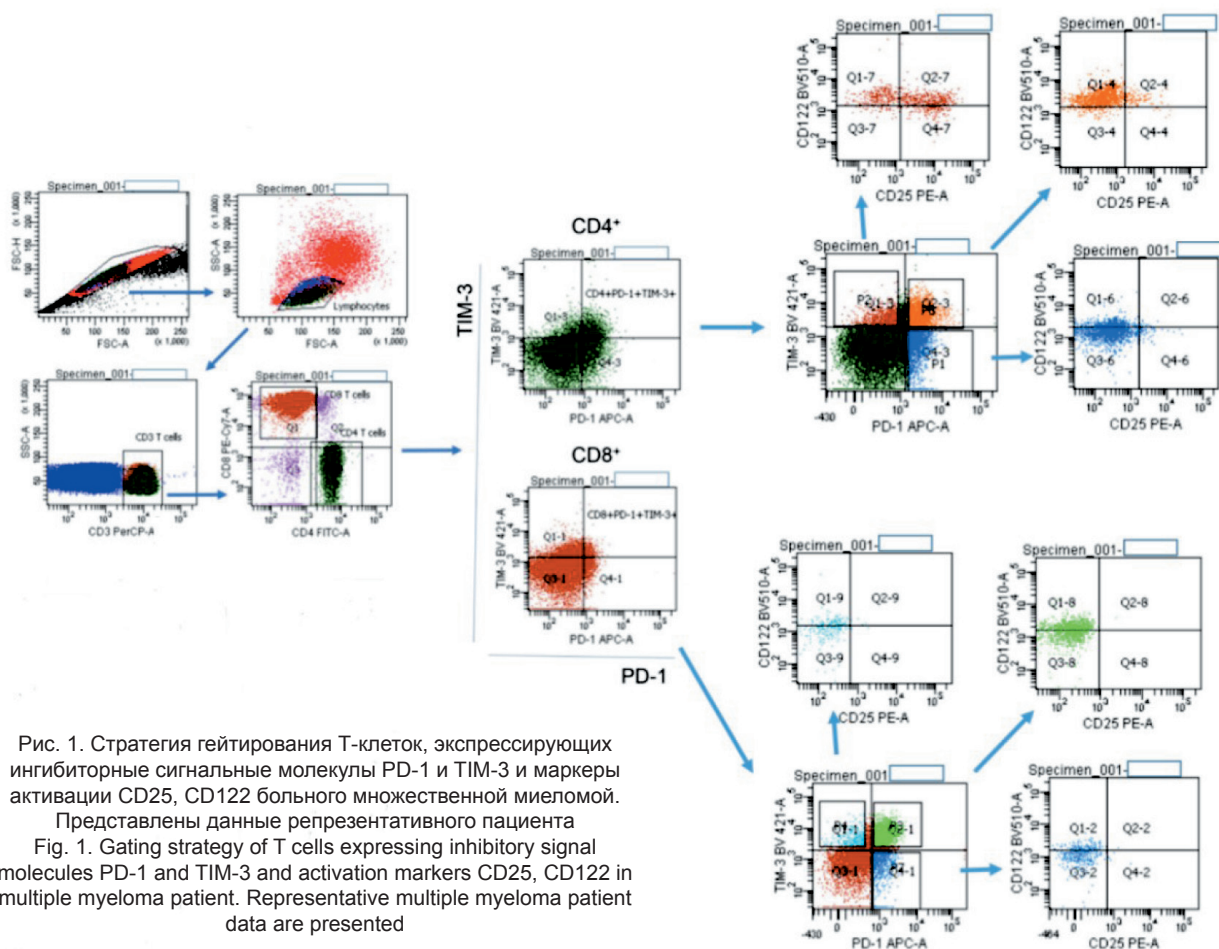
activator of transcription 5), транскрипционных факторов EOMES и FOXP3 (анти-pSTAT5 (PE, BD Biosciences), анти-EOMES (PE, Invitrogen), анти-FOXP3 (PerCP-Cy 5.5, BD Biosciences) соответственно). Для изучения pSTAT5  $10^6$  мононуклеарных клеток (МНК) активировали в течение 15 мин с интерлейкином-2 (IL-2; «Ронколейкин®», «БИОТЕХ НПК», Россия; конечная концентрация 100 нг/мл суспензии клеток), после чего обрабатывали рекомендуемым фиксирующим раствором BD Fix Buffer I и пермеабилizировали ледяным раствором BD Perm Buffer III (содержит 87,68 % метанол) при  $-20^{\circ}\text{C}$  на льду в соответствии с инструкцией. Фиксацию и пермеабилзацию МНК для оценки внутриклеточной экспрессии EOMES и FOXP3 проводили после инкубации клеток с моноклональными антителами против поверхностных антигенов; использовали набор растворов для фиксации/пермеабилзации Transcription Factor Buffer Set («BD Biosciences»). В качестве контролей были использованы набор контрольных частиц BD™ CompBeads Anti-mouse Ig, κ/Negative Control Compensation Particles Set, немеченные МНК, оценка флюоресценции всех маркеров, кроме одного («fluorescence-minus-one»). Содержание погибших клеток оценивали по включению 7-AAD. Исследование проводили по общепринятой методике с использованием параметров прямого и бокового

светорассеяния и флюоресценции на проточном цитометре FACS Canto II (BD Biosciences). Анализ проводили после накопления  $5 \times 10^4$ – $10^5$  событий в регионе  $\text{CD}8^+$  Т-клеток. Стратегия гейтирования представлена на рис. 1.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий между независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для оценки значимости различий зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона для парных выборок. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона, если не указано другого. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (двустороннем).

### Результаты

Относительное содержание PD-1- и TIM-3-позитивных субпопуляций Т-клеток представлено на рис. 2. Количество  $\text{CD}4^+\text{PD-1}^+\text{TIM-3}^+$  и  $\text{CD}8^+\text{PD-1}^+\text{TIM-3}^+$  Т-клеток ПК было выше у больных ММ в ремиссии по сравнению со здоровыми донорами. Содержание исследуемых популяций было выше у больных с прогрессирующим течением по сравнению как с донорами, так и с пациентами в состоянии ремиссии (кроме  $\text{CD}4^+\text{TIM-3}^+$  и  $\text{CD}8^+\text{TIM-3}^+$  Т-клеток).



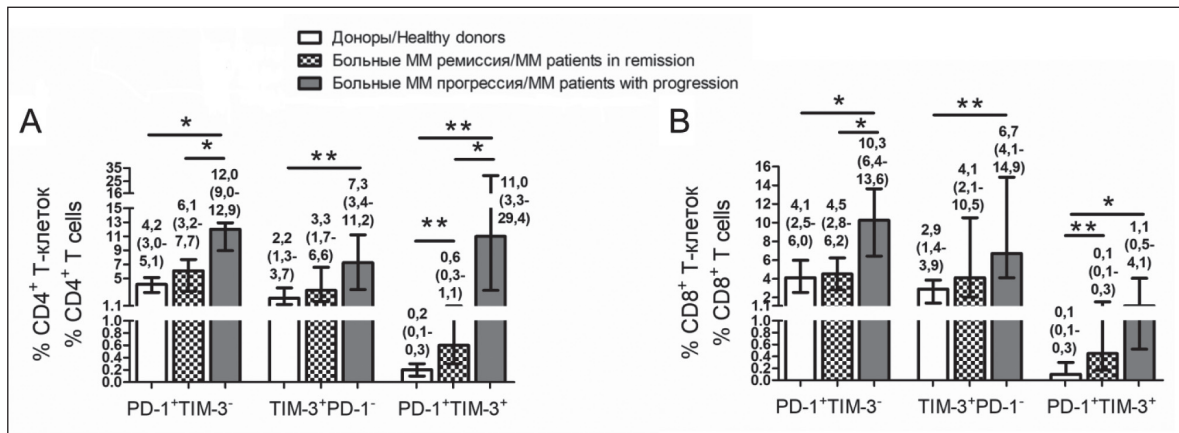


Рис. 2. Относительное содержание PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> субпопуляций Т-клеток периферической крови здоровых доноров и больных множественной миеломой. Представлено относительное количество PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup>, TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>-</sup> и PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> (А) и CD8<sup>+</sup> (В) Т-клеток в ПК здоровых доноров (n=17), больных ММ в состоянии ремиссии (n=22) и с прогрессирующим течением (n=7).

Значимость различий: \* –  $p_u < 0,05$ , \*\* –  $p_u < 0,005$  по U-критерию Манна-Уитни

Fig. 2. Relative counts of PD-1<sup>+</sup> and TIM-3<sup>+</sup> T cell subsets in peripheral blood of healthy donors and multiple myeloma patients. Relative counts of PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup>, TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>-</sup>, PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> (A) and CD8<sup>+</sup> (B) T cells in peripheral blood of healthy donors (n=17), MM patients in remission (n=22) and with progressive disease (n=7) are presented. P-values are assessed with Mann-Whitney U-test.

\* –  $p_u < 0.05$ , \*\* –  $p_u < 0.005$

Для оценки функционального потенциала проведено сравнительное исследование экспрессии рецепторов цитокинов/маркеров активации CD25, CD122, CD127 четырьмя популяциями Т-клеток, различающихся по экспрессии ингибиторных рецепторов PD-1 и TIM-3 – PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup>, PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>, TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>-</sup>, PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>, в образцах ПК здоровых доноров, больных ММ в состоянии ремиссии и у пациентов с прогрессией болезни.

У здоровых доноров PD-1- и TIM-3-позитивные популяции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток отличались более высокой долей CD122<sup>+</sup> клеток по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> клетками. Среди CD4<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клеток было выше относительное количество CD25<sup>+</sup> и CD122<sup>+</sup> клеток по сравнению с PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> популяциями (рис. 3А). Доля CD122<sup>+</sup> клеток была выше среди TIM-3<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> и PD-1<sup>+</sup> популяциями (рис. 3В).

Различия между Т-клетками, изолированно экспрессирующими PD-1 или TIM-3, были более выражены у больных ММ в ремиссии заболевания. Большее относительное количество TIM-3<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток экспрессировали рецепторы цитокинов с общей  $\gamma$ -цепью CD25, CD122, CD127 по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> и PD-1<sup>+</sup> Т-клетками, при этом среди PD-1<sup>+</sup> Т-клеток доля CD25<sup>+</sup> и CD127<sup>+</sup> клеток была значимо ниже по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> клетками (рис. 3С-Д).

У больных ММ с прогрессированием болезни не было различий по экспрессии рецепторов гомеостатических цитокинов между PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> и PD-1<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> клетками. Доля CD25<sup>+</sup> клеток была значимо выше в субпопуляциях TIM-3<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клеток, а CD122<sup>+</sup> клеток – в PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клетках по сравнению с PD-1<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клетками (рис. 3Е). В пуле CD8<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток было выше

содержание CD25<sup>+</sup> клеток по сравнению с PD-1<sup>+</sup> популяцией, и CD122<sup>+</sup> клеток – по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> клетками (рис. 3F).

По сравнению со здоровыми донорами у больных ММ в ремиссии повышено содержание CD25<sup>+</sup> клеток в пуле CD4<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток ( $p_u = 0,039$ ). У больных с прогрессирующим течением была выше доля CD122<sup>+</sup> клеток среди CD4<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению со здоровыми донорами ( $p_u = 0,012$  и  $p_u = 0,0061$  соответственно) и больными ММ в ремиссии ( $p_u = 0,032$  и  $p_u = 0,013$  соответственно). У больных ММ с прогрессированием заболевания повышено содержание CD122<sup>+</sup> клеток в пуле CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению со здоровыми донорами и больными в ремиссии ( $p_u = 0,047$  и  $p_u = 0,015$  соответственно) и среди CD8<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с больными в ремиссии ( $p_u = 0,049$ ). У больных ММ в ремиссии и с прогрессирующим течением было значимо меньшее количество CD127<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> клеток по сравнению с донорами ( $p_u = 0,0025$  и  $p_u = 0,045$  соответственно). Эффекты гомеостатических цитокинов, передаваемые через рецепторы с общей  $\gamma$ -цепью (CD25, CD122, CD127, CD132), реализуются посредством активации-фосфорилирования STAT5 [14]. Состояние Т-клеточного истощения и в ряде случаев активации ассоциировано с транскрипционным фактором EOMES [15–17]. Была проведена оценка внутриклеточного содержания фосфорилированного STAT5 (pSTAT5) и EOMES в PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup>, PD-1<sup>+</sup>, TIM-3<sup>+</sup>, PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клетках. CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки доноров и больных ММ сохраняли способность продуцировать pSTAT5 независимо от экспрессии PD-1 и TIM-3 (рис. 4). Значимое снижение pSTAT5<sup>+</sup> клеток отмечено только среди CD4<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> субпопуляции по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> и PD-1<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клетками (рис. 4С).

У здоровых доноров и у больных ММ большинство PD-1- и TIM-3-позитивных популяций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток отличалось более высокой долей EOMES<sup>+</sup> клеток по сравнению с PD-1<sup>-</sup>TIM-3<sup>-</sup> популяцией (рис. 4). При этом CD4<sup>+</sup> Т-клетки, не экспрессировавшие PD-1 и TIM-3, у доноров и больных в ремиссии содержали незначительное количество EOMES<sup>+</sup> клеток (5,4 и 4,6 % по медианам, соответственно), в то время как среди CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>-</sup>TIM-3<sup>-</sup> Т-клеток содержание EOMES<sup>+</sup> популяции составляло 27,9 и 39,4 % для доноров и больных в ремиссии соответственно. Это может свидетель-

ствовать о разных функциях данного транскрипционного фактора в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках.

Относительное содержание EOMES<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клеток у доноров было значимо ниже по сравнению с CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клетками (рис. 4B); количество EOMES<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клеток у больных ММ независимо от течения болезни было значимо ниже по сравнению с CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клетками (рис. 4D, F).

У больных ММ с прогрессирующим течением было значимо выше количество EOMES<sup>+</sup> клеток в популяции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов независимо от

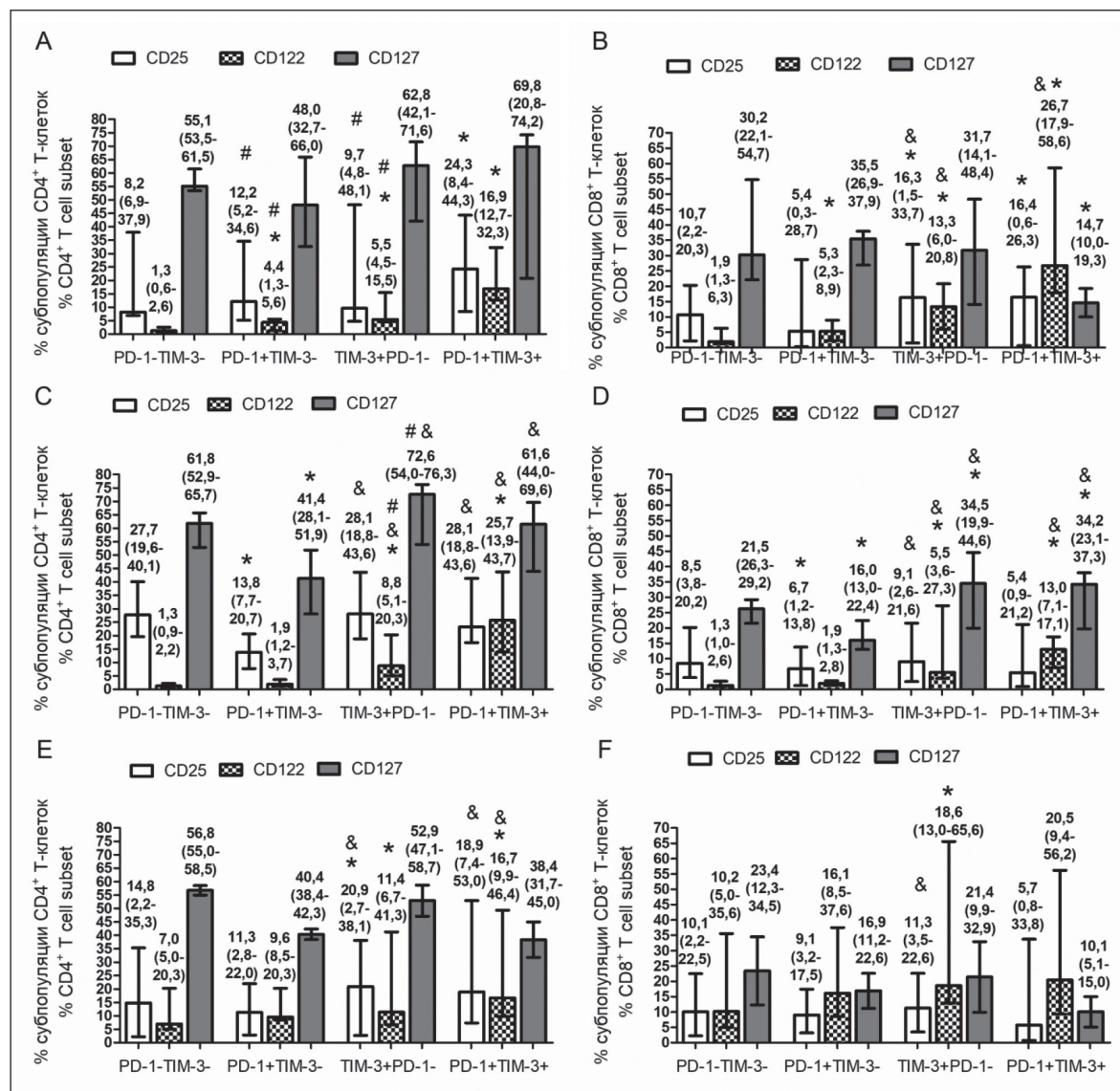


Рис. 3. Доля клеток, экспрессирующих рецепторы цитокинов CD25, CD122, CD127, в PD-1- и TIM-3-позитивных и негативных субпопуляциях Т-клеток периферической крови здоровых доноров и больных множественной миеломой. Представлено относительное количество CD25<sup>+</sup>, CD122<sup>+</sup>, CD127<sup>+</sup> клеток среди PD-1- и TIM-3-позитивных и негативных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в ПК здоровых доноров (n=17) (A, B), больных ММ в состоянии ремиссии (n=19) (C, D) и с прогрессирующим течением (n=7) (E, F).

Значимость различий p<0,05 по критерию Вилкоксона для парных выборок:

\* – по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> клетками; # – по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клетками; & – по сравнению с PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> клетками

Fig. 3. Frequencies of cells expressing cytokine receptors CD25, CD122, CD127 in PD-1- and TIM-3-positive and negative T cell subsets in peripheral blood of healthy donors and multiple myeloma patients. Relative counts of CD25<sup>+</sup>, CD122<sup>+</sup>, CD127<sup>+</sup> cells in PD-1- and TIM-3-positive and negative CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in peripheral blood of healthy donors (n=17) (A, B), MM patients in remission (n=19) (C, D) and with progressive disease (n=7) (E, F) are presented. P-values are assessed with Wilcoxon matched pairs test:

\* – p<0.05 comparing with PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>-</sup> cells; # – p<0.05 comparing with PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> cells; & – p<0.05 comparing with PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> cells



экспрессии PD-1 и TIM-3 по сравнению с донорами ( $p_u < 0,05$  для всех исследованных субпопуляций).

Интересно, что все  $CD25^+$  Т-клетки здоровых доноров и больных ММ, являясь  $pSTAT5^+$ , независимо от экспрессии исследованных чек-пойнт рецепторов были EOMES-негативными (рис. 5). Ранее такой закономерности не описано. Не выявлено такой ассоциации для рецепторов цитокинов CD122 и CD127.

Регуляторные Т-клетки, обладающие супрессорной активностью, также могут экспрессировать чек-пойнт рецепторы PD-1 и TIM-3. Относительное содержание циркулирующих  $CD4^+CD25^{hi}CD127^+FOXP3^+$  Трег составило 1,5 % (1,3–1,9 %), 1,9 % (1,4–2,2 %), 3,5 % (1,3–5,9 %) у здоровых доноров, больных ММ в ремиссии и больных ММ с прогрессированием болезни соответственно.

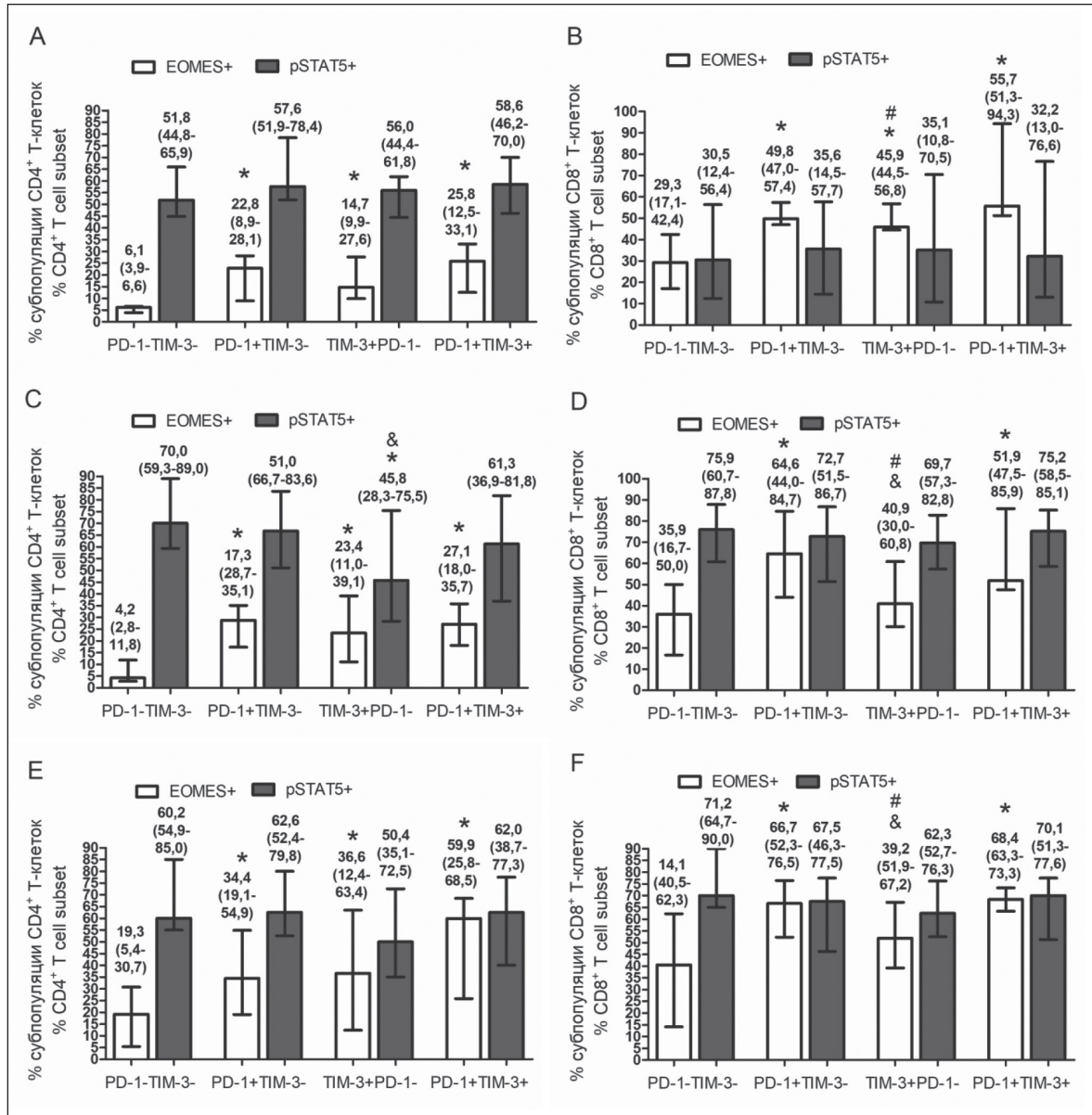


Рис. 4. Доля клеток, внутриклеточно экспрессирующих pSTAT5 и EOMES, в PD-1- и TIM-3-позитивных и негативных субпопуляциях Т-клеток периферической крови здоровых доноров и больных множественной миеломой. Представлено относительное количество EOMES+ и pSTAT5+ клеток среди PD-1- и TIM-3-позитивных и негативных CD4+ и CD8+ Т-клеток в ПК здоровых доноров (n=10) (A, B) больных ММ в состоянии ремиссии (n=9) (C, D) и с прогрессирующим течением (n=6) (E, F). Значимость различий  $p < 0,05$  по критерию Вилкоксона для парных выборок:

\* – по сравнению с PD-1-TIM-3- клетками; # – по сравнению с PD-1+TIM-3+ клетками; & – по сравнению с PD-1+TIM-3- клетками  
Fig. 4. Frequencies of cells with intracellular expression pSTAT5 and EOMES in PD-1- and TIM-3-positive and negative T cell subsets in peripheral blood of healthy donors and multiple myeloma patients. Relative counts of EOMES+ and pSTAT5+ cells in PD-1- and TIM-3-positive and negative CD4+ and CD8+ T cells in peripheral blood of healthy donors (n=10) (A, B), MM patients in remission (n=9) (C, D) and with progressive disease (n=6) (E, F) are presented.

P-values are assessed with Wilcoxon matched pairs test: \* –  $p < 0.05$  comparing with PD-1-TIM-3- cells; # –  $p < 0.05$  comparing with PD-1+TIM-3+ cells; & –  $p < 0.05$  comparing with PD-1+TIM-3- cells



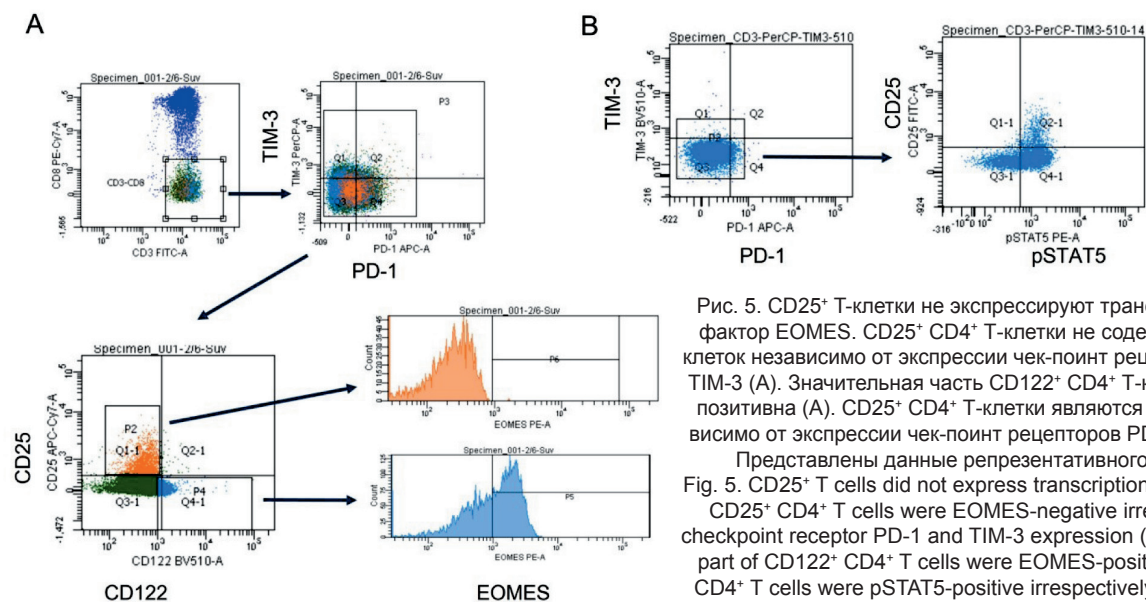


Рис. 5. CD25<sup>+</sup> Т-клетки не экспрессируют транскрипционный фактор EOMES. CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клетки не содержат EOMES<sup>+</sup> клеток независимо от экспрессии чек-пойнт рецепторов PD-1 и TIM-3 (А). Значительная часть CD122<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клеток EOMES-позитивна (А). CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клетки являются pSTAT5<sup>+</sup> независимо от экспрессии чек-пойнт рецепторов PD-1 и TIM-3 (В).

Представлены данные репрезентативного пациента. Fig. 5. CD25<sup>+</sup> T cells did not express transcription factor EOMES. CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells were EOMES-negative irrespectively of checkpoint receptor PD-1 and TIM-3 expression (A). A substantial part of CD122<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells were EOMES-positive (A). CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells were pSTAT5<sup>+</sup> irrespectively of checkpoint receptor PD-1 and TIM-3 expression (B). Representative multiple myeloma patient data are presented

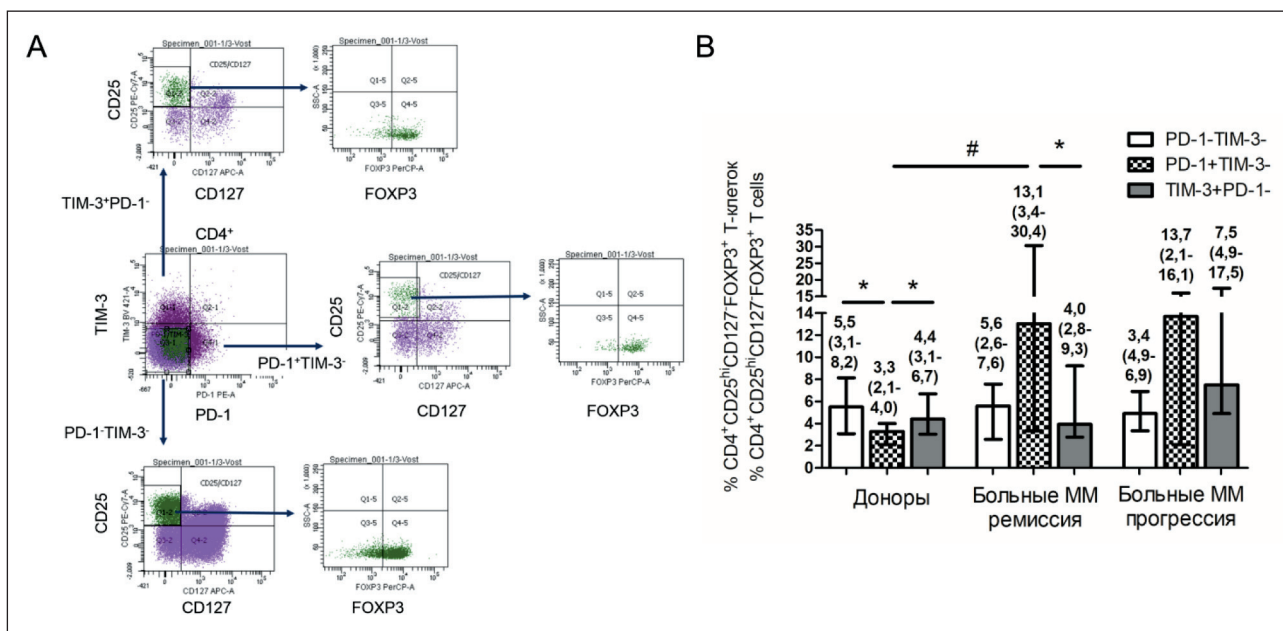


Рис. 6. Доля CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup>FOXP3<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток в PD-1- и TIM-3-позитивных и негативных субпопуляциях Т-клеток периферической крови здоровых доноров и больных множественной миеломой. Представлены (А) стратегия гейтирования репрезентативного пациента и (В) относительное количество CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup>FOXP3<sup>+</sup> Трег среди CD4<sup>+</sup>PD-1-TIM-3-, CD4<sup>+</sup>PD-1+, CD4<sup>+</sup>TIM-3+ Т-клеток в ПК здоровых доноров (n=12), больных ММ в состоянии ремиссии (n=11) и с прогрессирующим течением (n=6). Значимость различий: \* – p<0,05 по критерию Вилкоксона для парных выборок; # – p<0,05 по U-критерию Манна-Уитни

Fig. 6. Frequencies of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in PD-1- and TIM-3-positive and negative T cell subsets in peripheral blood of healthy donors and multiple myeloma patients. Gating strategy (A) and relative counts of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in CD4<sup>+</sup>PD-1-TIM-3-, CD4<sup>+</sup>PD-1+, CD4<sup>+</sup>TIM-3+ T cells in peripheral blood of healthy donors (n=12), MM patients in remission (n=11) and with progressive disease (n=6) are presented. P-values are assessed with Wilcoxon matched pairs test (\* – p<0.05) and with Mann-Whitney U-test (# – p<0.05)

Содержание Трег среди CD4<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> Т-клеток было значимо выше у больных ММ в ремиссии по сравнению со здоровыми донорами. Относительное количество Трег в пуле CD4<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток не отличалось от CD4<sup>+</sup>PD-1-TIM-3<sup>-</sup> популяции у здоровых доноров и больных ММ, а также между донорами и больными ММ (рис. 6).

## Обсуждение

Клинические испытания анти-PD-1 моноклональных антител при рецидивирующей/рефрактерной ММ были прерваны в связи с тяжелыми побочными реакциями и снижением показателей выживаемости [9, 10]. Неудовлетворительный ответ на таргетную иммунотерапию может быть

следствием чрезмерной активации PD-1<sup>+</sup> Т-клеток, пул которых включает в себя истощенные, активированные, пролиферирующие под влиянием цитокинов с общей  $\gamma$ -цепью эффекторные Т-клетки, а также Трег [13, 18]. В этой связи представляется важным поиск доступных маркеров функционального состояния Т-клеток с фенотипом активированных/истощенных. Настоящая работа посвящена сравнительной характеристике циркулирующих PD-1- и TIM-3-позитивных Т-клеток, экспрессирующих рецепторы цитокинов с общей  $\gamma$ -цепью, у здоровых лиц и у больных ММ. В представленном исследовании, как и в большинстве более ранних работ, показано увеличение Т-клеток, экспрессирующих чек-пойнт рецепторы, при ММ; неблагоприятное течение заболевания ассоциировано с увеличением экспрессии чек-пойнт молекул [3–6].

По сравнению с донорами и больными ММ в ремиссии у больных ММ с прогрессирующим течением увеличено содержание CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих CD122,  $\beta$ -цепь рецептора IL-2 и IL-15. CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup> Т-клетки человека, как правило, относят к активированным клеткам памяти и, реже, к CD8<sup>+</sup> регуляторным Т-клеткам [19–22]. В мышинной модели CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup> продуцировали IL-10 и предотвращали отторжение аллотрансплантата [23, 24]. Значение экспрессии PD-1 и TIM-3 этой субпопуляцией у человека в норме и при патологии неизвестно и требует дальнейшего изучения.

Часть PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток экспрессировали CD25, высокоаффинную  $\alpha$ -цепь рецептора IL-2. Увеличение экспрессии CD25 контролируется pSTAT5 и наблюдается при активации Т-лимфоцитов через Т-клеточный рецептор и при гомеостатической пролиферации. Нами впервые показано, что CD25<sup>+</sup> Т-клетки здоровых доноров и больных ММ не экспрессировали транскрипционный фактор EOMES, ассоциируемый с Т-клеточным истощением и терминальной активацией [15–17]. Для других рецепторов гомеостатических цитокинов такой связи выявлено не было. Таким образом, CD25 может заменить внутриклеточное определение EOMES для оценки функционального состояния Т-клеток. Вероятнее всего, коэкспрессия CD25 и чек-пойнт рецепторов могут быть индикатором активированных (неистощенных) и/или пролиферирующих в условиях лимфопении Т-клеток, учитывая выявленную сохранную способность PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток фосфорилировать STAT5 при кратковременной стимуляции IL-2, а также маркером активированных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> естественных регуляторных Т-клеток.

В нашем исследовании относительно небольшая часть TIM-3<sup>+</sup> и несколько большая PD-1<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток больных ММ были идентифицированы как CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Трег. Увеличение PD-1- и/или TIM-3-экспрессирующих

Трег описано в моделях опухолей и при различных онкологических заболеваниях, в большинстве исследований отмечается выраженный супрессорный потенциал PD-1<sup>+</sup>/TIM-3<sup>+</sup> Трег [25–28]. Клиническое значение этих Трег, равно как и последствия анти-PD-1 блокады, остаются предметом дискуссий.

Нужно отметить, что ценность определения EOMES как маркера истощения в пуле CD8<sup>+</sup> Т-клеток, по-видимому, снижена, так как и у здоровых доноров, и у больных ММ значительная часть PD-1/TIM-3-негативных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, в отличие от CD4<sup>+</sup> Т-клеток, была EOMES<sup>+</sup>. В литературе также есть указания на то, что для CD8<sup>+</sup> Т-клеток экспрессия EOMES ассоциирована как с активацией [29, 30], так и с терминальным Т-клеточным истощением, характеризующимся выраженным снижением функциональной активности и отсутствием ответа на анти-PD-1 таргетную терапию [16, 31].

Т-клетки, экспрессирующие TIM-3 (TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>), отличались более высокой долей CD25<sup>+</sup> и CD122<sup>+</sup> клеток по сравнению с PD-1<sup>+</sup> популяцией Т-клеток. Более высокое содержание рецепторов гомеостатических цитокинов в популяции TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток может говорить о преимущественном вовлечении этой ингибиторной молекулы в контроль гомеостатической пролиферации зрелых Т-клеток в условиях лимфопении, в то время как молекула PD-1 может быть более ассоциирована с регуляцией активации через Т-клеточный рецептор. Ранее нами были описаны различия в функциональной активности между PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> (включая PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>) Т-клетками при ММ; значительная часть CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> Т-клеток обладала выраженным цитотоксическим и цитокин-продуцирующим потенциалом, не отличаясь от PD-1-негативного компартмента либо превосходя его, в то время как TIM-3<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup> Т-клетки были более ассоциированы с состоянием Т-клеточного истощения [6].

Выявленные различия подчеркивают неоднородность пула Т-клеток, относимых к дисфункциональным и «истощенным», экспрессирующих разные чек-пойнт рецепторы и их комбинации. Ограничением настоящего этапа исследований является небольшое число наблюдений пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Тем не менее изучение экспрессии маркеров активации Т-клеток позволяет точнее определить степень Т-клеточной дисфункции при ММ и в перспективе может быть использовано для прогноза безопасности и эффективности таргетной иммунотерапии.

### Заключение

Пул Т-лимфоцитов, экспрессирующих ингибиторные чек-пойнт рецепторы PD-1 и/или TIM-3, у больных ММ включает в себя: CD25<sup>+</sup>EOMES<sup>+</sup> активированные клетки (содержание выше в популяции TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с PD-1<sup>+</sup>),

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки (PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>), по-видимому, CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>EOMES<sup>+</sup> дисфункциональные клетки. Оценка поверхностной экспрессии CD25 может заменить определение внутриклеточного содержания транскрипционного фактора EOMES. EOMES в большей степени маркер истощения для CD4<sup>+</sup> Т-клеток, но не для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, в которых он более ассоциирован с активацией. Доля CD4<sup>+</sup> Трег среди циркулирующих PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток невысока. Функциональные свойства PD-1<sup>+</sup> и TIM-3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup> Т-клеток требуют дальнейшего изучения. Более

высокое содержание рецепторов цитокинов в популяции TIM-3<sup>+</sup> Т-клеток может свидетельствовать о преимущественном вовлечении рецептора TIM-3 в контроль гомеостатической пролиферации зрелых Т-клеток в условиях лимфопении, в то время как экспрессия молекулы PD-1 может быть более ассоциирована с регуляцией активации через Т-клеточный рецептор. Уровни PD-1<sup>+</sup> и/или TIM-3<sup>+</sup> активированных, дисфункциональных и регуляторных Т-клеток могут быть использованы для прогноза безопасности и эффективности таргетной иммунотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016; 43(6): 676–81. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
2. Cowan A.J., Green D.J., Kwok M., Lee S., Coffey D.G., Holmberg L.A., Tiazon S., Gopal A.K., Libby E.N. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022; 327(5): 464–77. doi: 10.1001/jama.2022.0003.
3. Zelle-Rieser C., Thangavadivel S., Biedermann R., Brunner A., Stoitzner P., Willenbacher E., Greil R., Jöhner K. T cells in multiple myeloma display features of exhaustion and senescence at the tumor site. *J Hematol Oncol.* 2016; 9(1): 116. doi: 10.1186/s13045-016-0345-3.
4. Tan J., Chen S., Huang J., Chen Y., Yang L., Wang C., Zhong J., Lu Y., Wang L., Zhu K., Li Y. Increased exhausted CD8<sup>+</sup> T cells with programmed death-1, T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing-3 phenotype in patients with multiple myeloma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018; 14(5): 266–74. doi: 10.1111/ajco.13033.
5. Görgin G., Samur M.K., Cowens K.B., Paula S., Bianchi G., Anderson J.E., White R.E., Singh A., Ohguchi H., Suzuki R., Kikuchi S., Harada T., Hideshima T., Tai Y.T., Laubach J.P., Raje N., Magrangeas F., Minvielle S., Avet-Loiseau H., Munshi N.C., Dorfman D.M., Richardson P.G., Anderson K.C. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade-Induced Immune Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(20): 4607–18. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0200.
6. Batorov E.V., Aristova T.A., Sergeevicheva V.V., Sizikova S.A., Ushakova G.Y., Pronkina N.V., Shishkova I.V., Shevela E.Y., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Quantitative and functional characteristics of circulating and bone marrow PD-1- and TIM-3-positive T cells in treated multiple myeloma patients. *Sci Rep.* 2020; 10(1). doi:10.1038/s41598-020-77941-y.
7. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 486–99. doi: 10.1038/nri3862.
8. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
9. Usmani S.Z., Schjesvold F., Oriol A., Karlin L., Cavo M., Rifkin R.M., Yimer H.A., LeBlanc R., Takezako N., McCroskey R.D., Lim A.B.M., Suzuki K., Kosugi H., Grigoriadis G., Avivi I., Facon T., Jagannath S., Lonial S., Ghori R.U., Farooqui M.Z.H., Marinello P., San-Miguel J., KEYNOTE-185 Investigators. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): 448–58. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30109-7.
10. Mateos M.V., Blacklock H., Schjesvold F., Oriol A., Simpson D., George A., Goldschmidt H., Larocca A., Chanan-Khan A., Sherbenou D., Avivi I., Benyamini N., Iida S., Matsumoto M., Suzuki K., Ribrag V., Usmani S.Z., Jagannath S., Ocio E.M., Rodriguez-Otero P., San Miguel J., Kher U., Farooqui M., Liao J., Marinello P., Lonial S.; KEYNOTE-183 Investigators. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): 459–69. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30110-3.
11. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P., Sereti I., Roby G.A., O'Shea M.A., Fauci A.S. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol.* 2008; 181(10): 6738–46. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6738.
12. Mujib S., Jones R.B., Lo C., Aidarus N., Clayton K., Sakhdari A., Benko E., Kovacs C., Ostrowski M.A. Antigen-independent induction of Tim-3 expression on human T cells by the common  $\gamma$ -chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 is associated with proliferation and is dependent on the phosphoinositide 3-kinase pathway. *J Immunol.* 2012; 188(8): 3745–56. doi: 10.4049/jimmunol.1102609.
13. Marshall N., Hutchinson K., Marron T.U., Aleynick M., Hamerich L., Upadhyay R., Svensson-Arvelund J., Brown B.D., Merad M., Brody J.D. Antitumor T-cell Homeostatic Activation Is Uncoupled from Homeostatic Inhibition by Checkpoint Blockade. *Cancer Discov.* 2019; 9(11): 1520–37. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0391.
14. Waickman A.T., Park J.Y., Park J.H. The common  $\gamma$ -chain cytokine receptor: tricks-and-treats for T cells. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(2): 253–69. doi: 10.1007/s00018-015-2062-4.
15. Crawford A., Angelosanto J.M., Kao C., Doering T.A., Odorizzi P.M., Barnett B.E., Wherry E.J. Molecular and transcriptional basis of CD4<sup>+</sup> T cell dysfunction during chronic infection. *Immunity.* 2014; 40(2): 289–302. doi: 10.1016/j.immuni.2014.01.005.
16. Li J., He Y., Hao J., Ni L., Dong C. High Levels of Eomes Promote Exhaustion of Anti-tumor CD8<sup>+</sup> T Cells. *Front Immunol.* 2018; 9: 2981. doi: 10.3389/fimmu.2018.02981.
17. Llaó-Cid L., Roessner P.M., Chapaprieta V., Öztürk S., Roeder T., Bordan M., Izcue A., Colomer D., Dietrich S., Stölgenbauer S., Hanna B., Martin-Subero J.I., Seifert M. EOMES is essential for antitumor activity of CD8<sup>+</sup> T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2021; 35(11): 3152–62. doi: 10.1038/s41375-021-01198-1.
18. Ramos-Casals M., Brahmer J.R., Callahan M.K., Flores-Chávez A., Keegan N., Khamashta M.A., Lambotte O., Mariette X., Prat A., Suárez-Almazor M.E. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6.
19. Anthony S., Schluns K.S. Emerging roles for IL-15 in the activation and function of T-cells during immune stimulation. *Research and Reports in Biology.* 2015; 6: 25–37. doi: 10.2147/RRB.S57685.
20. Zhao Y., Cai C., Samir J., Palgen J.L., Keoshkerian E., Li H., Bull R.A., Luciani F., An H., Lloyd A.R. Human CD8 T-stem cell memory subsets phenotypic and functional characterization are defined by expression of CD122 or CXCR3. *Eur J Immunol.* 2021; 51(7): 1732–47. doi: 10.1002/eji.202049057.
21. Li S., Xie Q., Zeng Y., Zou C., Liu X., Wu S., Deng H., Xu Y., Li X.C., Dai Z. A naturally occurring CD8(+)CD122(+) T-cell subset as a memory-like Treg family. *Cell Mol Immunol.* 2014; 11(4): 326–31. doi: 10.1038/cmi.2014.25.
22. Villarreal D.O., Allegrezza M.J., Smith M.A., Chin D., Luistro L.L., Snyder L.A. Targeting of CD122 enhances antitumor immunity by altering the tumor immune environment. *Oncotarget.* 2017; 8(65): 109151–60. doi: 10.18632/oncotarget.22642.
23. Elizondo D.M., Andargie T.E., Haddock N.L., da Silva R.L.L., de Moura T.R., Lipscomb M.W. IL-10 producing CD8<sup>+</sup> CD122<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> regulatory T cells are expanded by dendritic cells silenced for Allograft Inflammatory Factor-1. *J Leukoc Biol.* 2019; 105(1): 123–30. doi: 10.1002/JLB.1A0118-010RR.
24. Liu H., Qiu F., Wang Y., Zeng Q., Liu C., Chen Y., Liang C.L., Zhang Q., Han L., Dai Z. CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> Tregs Synergize With Costimulatory Blockade of CD40/CD154, but Not B7/CD28, to Prolong Murine Allograft Survival. *Front Immunol.* 2019; 10: 306. doi: 10.3389/fimmu.2019.00306.
25. Sakuishi K., Ngiew S.F., Sullivan J.M., Teng M.W., Kuchroo V.K., Smyth M.J., Anderson A.C. TIM3+FOXP3+ regulatory T cells are tissue-specific promoters of T-cell dysfunction in cancer. *Oncoimmunology.* 2013; 2(4): doi: 10.4161/onci.23849.
26. Banerjee H., Nieves-Rosado H., Kulkarni A., Murter B., McGrath K.V., Chandran U.R., Chang A., Szymczak-Workman A.L., Vujanovic L., Delgoffe G.M., Ferris R.L., Kane L.P. Expression of Tim-3 drives phenotypic and functional changes in Treg cells in secondary lymphoid organs and the tumor microenvironment. *Cell Rep.* 2021; 36(11): doi: 10.1016/j.celrep.2021.109699.
27. Dahlhoff J., Manz H., Steinfatt T., Delgado-Tascon J., Seebacher E., Schneider T., Wilnit A., Mokhtari Z., Tabares P., Böckle D., Rasche L.,



Martin Kortüm K., Lutz M.B., Einsele H., Brandl A., Beilhack A. Transient regulatory T-cell targeting triggers immune control of multiple myeloma and prevents disease progression. *Leukemia*. 2022; 36(3): 790–800. doi: 10.1038/s41375-021-01422-y.

28. Kim M.J., Ha S.J. Differential Role of PD-1 Expressed by Various Immune and Tumor Cells in the Tumor Immune Microenvironment: Expression, Function, Therapeutic Efficacy, and Resistance to Cancer Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9. doi: 10.3389/fcell.2021.767466.

29. Pearce E.L., Mullen A.C., Martins G.A., Krawczyk C.M., Hutchins A.S., Zediak V.P., Banica M., DiCioccio C.B., Gross D.A., Mao C.A., Shen H., Cereb N., Yang S.Y., Lindsten T., Rossant J., Hunter C.A., Reiner S.L. Control of effector CD8<sup>+</sup> T cell function by the transcription factor Eomesodermin. *Science*. 2003; 302(5647): 1041–3. doi: 10.1126/science.1090148.

30. Intlekofer A.M., Takemoto N., Wherry E.J., Longworth S.A., Northrup J.T., Palanivel V.R., Mullen A.C., Gasink C.R., Kaech S.M., Miller J.D., Gapin L., Ryan K., Russ A.P., Lindsten T., Orange J.S., Goldrath A.W., Ahmed R., Reiner S.L. Effector and memory CD8<sup>+</sup> T cell fate coupled by T-bet and eomesodermin. *Nat Immunol*. 2005; 6(12): 1236–44. doi: 10.1038/ni1268. Erratum in: *Nat Immunol*. 2006; 7(1): 113.

31. Paley M.A., Kroy D.C., Odorizzi P.M., Johnnidis J.B., Dolfi D.V., Barnett B.E., Bikoff E.K., Robertson E.J., Lauer G.M., Reiner S.L., Wherry E.J. Progenitor and terminal subsets of CD8<sup>+</sup> T cells cooperate to contain chronic viral infection. *Science*. 2012; 338(6111): 1220–5. doi: 10.1126/science.1229620.

Поступила/Received 04.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 08.02.2023

Принята к публикации/Accepted 13.02.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Баторов Егор Васильевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: Ebatorov@mail.ru. SPIN-код: 6316-0759. Researcher ID (WOS): L-8628-2015. Author ID (Scopus): 35768879800. ORCID: 0000-0003-2902-9336.

**Аристов Татьяна Андреевна**, врач-гематолог гематологического отделения с блоком трансплантации костного мозга, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-4885-8327.

**Ушакова Галина Юрьевна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог гематологического отделения с блоком трансплантации костного мозга, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-1822-6326.

**Сизикова Светлана Анатольевна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог гематологического отделения с блоком трансплантации костного мозга, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0001-7109-3839.

**Денисова Вера Васильевна**, кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением с блоком трансплантации костного мозга, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 5507-1870. Author ID (Scopus): 54881246800. ORCID: 0000-0003-1951-2260.

**Шевела Екатерина Яковлевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): Y-6730-2018. Author ID (Scopus): 14013896300. ORCID: 0000-0001-8997-3586.

**Останин Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3199-0970. Researcher ID (WOS): Y-6591-2018. Author ID (Scopus): 6701440111. ORCID: 0000-0001-6895-938X.

**Черных Елена Рэмовна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8957-0362. Researcher ID (WOS): K-1052-2014. Author ID (Scopus): 7003649977.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Баторов Егор Васильевич**: разработка концепции, статистический анализ, написание статьи.

**Аристов Татьяна Андреевна**: статистический анализ.

**Ушакова Галина Юрьевна**: анализ клинических данных.

**Сизикова Светлана Анатольевна**: анализ клинических данных.

**Денисова Вера Васильевна**: написание статьи.

**Шевела Екатерина Яковлевна**: написание статьи.

**Останин Александр Анатольевич**: статистический анализ, написание статьи.

**Черных Елена Рэмовна**: разработка концепции, анализ данных, утверждение публикуемой версии рукописи.

## Финансирование

Результаты исследования экспрессии T-клетками рецепторов PD-1, TIM-3, CD25, CD122, CD127 и внутриклеточной экспрессии pSTAT5 получены за счет средств Российского научного фонда (проект № 20-75-10132). Результаты исследования внутриклеточной экспрессии EOMES и регуляторных T-клеток выполнены в рамках государственного задания 2021–2023 № 122011800353-4.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## ABOUT THE AUTHORS

**Egor V. Batorov**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). E-mail: Ebatorov@mail.ru. Researcher ID (WOS): L-8628-2015. Author ID (Scopus): 35768879800. ORCID: 0000-0003-2902-9336.

**Tatyana A. Aristova**, MD, Hematologist, Hematology Department with Bone Marrow Transplantation Unit, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4885-8327.

**Galina Yu. Ushakova**, MD, PhD, Hematologist, Hematology Department with Bone Marrow Transplantation Unit, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1822-6326.

**Svetlana A. Sizikova**, MD, PhD, Hematologist, Hematology Department with Bone Marrow Transplantation Unit, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7109-3839.

**Vera V. Denisova**, MD, PhD, Head of the Hematology Department with a Bone Marrow Transplantation Unit, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 54881246800. ORCID: 0000-0003-1951-2260.

**Ekaterina Ya. Shevela**, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): Y-6730-2018. Author ID (Scopus): 14013896300. ORCID: 0000-0001-8997-3586.

**Alexander A. Ostanin**, MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): Y-6591-2018. Author ID (Scopus): 6701440111. ORCID: 0000-0001-6895-938X.

**Elena R. Chernykh**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1052-2014. Author ID (Scopus): 7003649977.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Egor V. Batorov**: study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

**Tatyana A. Aristova**: statistical data analysis.

**Galina Yu. Ushakova**: clinical data analysis.

**Svetlana A. Sizikova**: clinical data analysis.

**Vera V. Denisova**: drafting of the manuscript.

**Ekaterina Ya. Shevela**: drafting of the manuscript.

**Alexander A. Ostanin**: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

**Elena R. Chernykh**: study conception, data analysis, final revision of the manuscript.

**Funding**

*The results of the study concerning T cell expression of PD-1, TIM-3, CD25, CD122, CD127 and intracellular expression of pSTAT5 were obtained within the Russian Science Foundation grant (project № 20-75-10132). The results of the study concerning EOMES intracellular expression and regulatory T cell counts were carried out within the framework No 122011800353-4.*

**Conflict of interests**

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

Для цитирования: Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Гурчин А.Ф., Катаева Г.В., Тюрин Р.В., Нарышкин А.Г., Валерко В.Г. Возможности прогнозирования эволюции церебральных глиом на основе исследования уровней экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 55–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-55-65

For citation: Seliverstov R. Yu., Zarskii M. I., Gurchin A. F., Kataeva G. V., Tyurin R. V., Naryshkin A. G., Valerko V. G. Feasibility of predicting the evolution of cerebral gliomas based on study of microRNA expression levels in blood plasma and saliva. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 55–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-55-65

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭВОЛЮЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ микроРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ И СЛЮНЕ

Р.Ю. Селиверстов<sup>1,3</sup>, М.И. Зарайский<sup>2,3</sup>, А.Ф. Гурчин<sup>1</sup>, Г.В. Катаева<sup>4</sup>,  
Р.В. Тюрин<sup>1,7</sup>, А.Г. Нарышкин<sup>3,5,6</sup>, В.Г. Валерко<sup>3,8</sup>

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук,  
г. Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: mzaraiski@yandex.ru <sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41<sup>3</sup>

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>4</sup>

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70<sup>4</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>5</sup>

Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3<sup>5</sup>

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской  
академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>6</sup>

Россия, 194233, г. Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, 44<sup>6</sup>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия<sup>7</sup>

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9<sup>7</sup>

СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», г. Санкт-Петербург, Россия<sup>8</sup>

Россия, 193312, г. Санкт-Петербург, пр. Солидарности, 4<sup>8</sup>

### Аннотация

Комплексное лечение глиальных церебральных опухолей (ГЦО) – одна из наиболее сложных проблем нейроонкологии. Особое значение приобретает мониторинг заболевания, позволяющий оперативно оценивать эффекты лечения и прогнозировать течение опухолевого процесса. В последнее время в этом плане хорошо зарекомендовали себя методики, основанные на исследовании уровней экспрессии генов микроРНК в плазме крови. Известно, что объем опухолевой ткани коррелирует с повышенными уровнями экспрессии микроРНК-21 и -210. МикроРНК-15, -16, -34, -126 и -342 участвуют в регулировании пролиферативного потенциала опухоли, а микроРНК-128 – метаболической активности. **Целью исследования** была апробация расширенного протокола оценки экспрессии микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342 в плазме крови и слюне больных ГЦО для прогнозирования эволюции опухоли. **Материал и методы.** Основную группу составили 24 больных супратенториальными ГЦО (8 мужчин и 16 женщин в возрасте 41–71 год, средний возраст – 56 лет). Группу контроля составили 30 волонтеров. Исследование экспрессии микроРНК проводили в плазме крови и слюне по полуколичественному протоколу StemLoop-RealTime с использованием флуоресцентно меченных проб, применяя в качестве референтного гена малую микроРНК U6. Статистическую обработку проводили с

использованием непараметрических методов. **Результаты.** Отсутствие стабилизации ГЦО и наиболее вероятная прогрессия опухоли с неблагоприятным прогнозом сопровождалась повышением экспрессии микроРНК-21 и -210, снижением ниже референта экспрессии микроРНК -128 и не менее четырех из микроРНК-15,-16,-34,-126 и -342. Стабилизация ГЦО с высокой вероятностью прогрессирования и необходимостью продолжения комплексного лечения сочеталась с повышением экспрессии либо микроРНК-21, либо микроРНК-210, снижением ниже референта не более трех из микроРНК-15, -16, -34, -126, -342, а также снижением экспрессии микроРНК-128. При стойкой стабилизации опухоли (с низкой вероятностью прогрессирования) отмечено снижение экспрессии микроРНК-21 и -210, а также не более одной из микроРНК-15, -16, -34, -126, -342 ниже референта при одновременном повышении экспрессии микроРНК-128. Таким образом, определение экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне может стать одним из важных критериев оценки прогноза течения церебральных глиом, лежащих в основе персонализированного подхода к их лечению.

**Ключевые слова:** глиальные церебральные опухоли, микроРНК15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342, плазма крови, слюна, профилирование экспрессии, StemLoop-RealTime, мониторинг течения глиальных опухолей.

## FEASIBILITY OF PREDICTING THE EVOLUTION OF CEREBRAL GLIOMAS BASED ON STUDY OF microRNA EXPRESSION LEVELS IN BLOOD PLASMA AND SALIVA

R.Yu. Seliverstov<sup>1,3</sup>, M.I. Zاراiskii<sup>2,3</sup>, A.F. Gurchin<sup>1</sup>, G.V. Kataeva<sup>4</sup>,  
R.V. Tyurin<sup>1,7</sup>, A.G. Naryshkin<sup>3,5,6</sup>, V.G. Valerko<sup>3,8</sup>

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>  
9, Pavlova St., 197376, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>  
6–8, Lev Tolstoy St., 197022, St. Petersburg, Russia. E-mail: mzaraiski@yandex.ru<sup>2</sup>

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>  
41, Kirochnaya St., 195067, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>

A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russia, St.-Petersburg, Pesochny village, Russia<sup>4</sup>

70, Leningradskaya St., 197758, Pesochny village, St.-Petersburg, Russia<sup>4</sup>

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry, St. Petersburg, Russia<sup>5</sup>  
3, Bekhtereva St., 192019, St. Petersburg, Russia<sup>5</sup>

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia<sup>6</sup>

44, M. Toreza pr., 194233, St. Petersburg, Russia<sup>6</sup>

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia<sup>7</sup>

7/9, Universitetskaya Emb., 199034, St. Petersburg, Russia<sup>7</sup>

Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russia<sup>8</sup>

4, Solidarnosti pr., 193312, St. Petersburg, Russia<sup>8</sup>

### Abstract

The management of cerebral glioma (CG) remains challenging. Recently, methods based on the study of the expression levels of miRNAs in blood plasma have proven to be promising. The volume of tumor tissue is known to correlate with increased expression levels of microRNA-21 and -210. MicroRNA-15, -16, -34, -126 and -342 are involved in the regulation of tumor proliferative potential, and microRNA-128 is involved in the regulation of metabolic activity. **The aim of the study** was to evaluate the extended protocol for assessing the expression of microRNA-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210, and -342 in the plasma and saliva of CG patients. **Material and Methods.** The study group consisted of 24 patients with supratentorial glioma (8 men and 16 women aged 41 to 71 years, mean age: 56 years). The control group consisted of 30 volunteers. MicroRNA expression was studied in plasma and saliva according to the StemLoop-RealTime protocol, using fluorescently labeled samples with small miRNA U6 as a reference gene. Statistical analysis was carried out using nonparametric methods. **Results.** The lack of CG stabilization and the most probable progression of the tumor with a poor prognosis was related to an increase in microRNA-21 and -210 expression levels and decrease in microRNA-128 expression and at least four of microRNA 15, -16, -34, -126, and -342. Stabilization of CG with a high probability of progression was associated with an increase in microRNA-21 or microRNA-210 expression levels, decrease in no more than three of microRNA-15, -16, -34, -126, -342 expression levels as well as decrease in microRNA-128 expression. Stabilization of the tumor with a low probability of

progression was associated with a decrease in the expression of microRNA-21 and -210 and in no more than one of miRNA-15, -16, -34, -126, -342 below the reference level, with a simultaneous increase in miRNA-128 expression. **Conclusion.** The determination of microRNA expression in blood plasma and saliva can be one of the important criteria for assessing the prognosis of CG.

**Key words:** cerebral glioma, microRNA-16, -21, -34, -126, -128, -210, -342, blood plasma, saliva, expression profiling, StemLoop-RealTime, diagnostic significance, monitoring of the disease.

## Введение

В комплексном лечении глиальных церебральных опухолей (ГЦО) особое значение приобретает мониторинг эволюционирования опухоли, способный своевременно верифицировать активизацию опухолевого роста, анапластическую перестройку и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Наряду с известными высокоинформативными способами диагностики и контроля прогрессирования ГЦО с помощью методов нейровизуализации и ПЭТ [1, 2], в последнее время хорошо зарекомендовали себя методики, основанные на исследовании уровней экспрессии различных генов микроРНК в плазме крови [3, 4], позволяющие диагностировать эволюционирование патологического процесса [5, 6] и оценить эффективность специфической терапии [7].

Авторы большинства работ изучают регуляторный вклад конкретной микроРНК в развитие ГЦО. Так, было показано, что для анапластических глиом характерно повышение экспрессии микроРНК-21, отражающее напряженность антиапоптотических и проинвазивных процессов в опухоли [8, 9]. МикроРНК-128 активизирует ряд генов, отвечающих за механизмы подавления опухолевого роста, ингибирования ангиогенеза глиальной ткани, самообновления и пролиферации глиальных клеток [10, 11]. МикроРНК-15, участвуя в процессах супрессии глиом, ингибирует клеточную пролиферацию, инвазию и индуцирует апоптоз [12, 13]. Повышение экспрессии микроРНК-16 способствует подавлению инвазии при ГЦО [14]. МикроРНК-210 участвует в ингибировании апоптоза, высокие уровни ее экспрессии связаны с плохим прогнозом ГЦО [15, 16]. МикроРНК-126 негативно воздействует на пролиферацию и инвазию опухолевых клеток [17]. Гиперэкспрессия микроРНК-34 приводит к подавлению роста опухолевых клеток и снижает их инвазию [18], а экспрессия микроРНК-342 снижает пролиферативную активность опухоли [19].

Между тем, каждая из микроРНК контролирует активность до 3000 различных генов, включая и другие микроРНК, что создает трудности в интерпретации их клинической значимости [20]. Как нами было показано ранее, использование всего трех микроРНК существенно повышает клиническую информативность молекулярно-генетического исследования, позволяя эффективно и неинвазивно проводить комплексную оценку состояния патологического процесса при ГЦО [21]. Учитывая ранее полученные результаты, в данной

работе мы предлагаем взаимодополняющий подход в оценке уровней взаимной экспрессии расширенной панели микроРНК (микроРНК -15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342) с учетом их взаимной активности. Новизна работы связана как с комплексностью анализируемых параметров экспрессии микроРНК, так и с их интерполяцией на гистотип опухоли, а также нейровизуализационные признаки ее эволюционирования. Это позволяет целенаправленно учитывать сочетанную активность молекулярно-генетических регуляторов апоптоза, пролиферации и инвазивности опухолевых клеток и обеспечивает высокую прогностическую значимость получаемых результатов.

**Цель исследования** – проверка прогностической значимости предложенной панели комбинированной оценки экспрессии микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342 в плазме крови и слюне больных ГЦО с использованием нейровизуализационных данных, включая ПЭТ (индекс накопления метионина) в качестве тест-системы для прогнозирования эволюции опухоли.

## Материал и методы

Исследование проводили на базе нейрохирургического отделения ИМЧ РАН, общая группа составила 54 человека. Основную группу составили 24 больных супратенториальными злокачественными ГЦО (8 мужчин и 16 женщин в возрасте 41–71 год, средний возраст – 56 лет). При обращении все они были в ясном сознании, состояние по шкале функциональной активности Карновского соответствовало  $70 \pm 8,95$  балла, а по шкале MMSE –  $26 \pm 3,97$  балла. В нейрохирургическом отделении ИМЧ РАН пациентам выполнена краниотомия с субтотальным (75–95 %) удалением опухоли. Полноту удаления опухоли в раннем послеоперационном периоде определяли с помощью МРТ с контрастным усилением.

Оценка данных гистологии и иммуногистохимии проведена по рекомендациям редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021), при этом использовались референтные значения из базы данных центра патоморфологических, иммуногистохимических и лучевых методов исследования онкологических заболеваний РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, РФ [22, 23]. Учитывали следующие параметры: гистотип опухоли, степень злокачественности (Grade I–IV и ICD-O code), индекс пролиферативной активности (ИПА) по экспрессии антител к ДНК-связывающему ядер-



ному белку Ki67 в опухолевых клетках: низкий ИПА (в 1–5 % ядер опухолевых клеток), средний (в 5–10 % ядер опухолевых клеток) и высокий (в 10–15 % и выше ядер опухолевых клеток). Гистотипически ГЦО распределились следующим образом: астроцитома – grade III (n=15), олигодендроглиома grade III (n=3), глиобластома grade IV (n=6).

Через 2–4 нед после операции все пациенты клинически были в компенсированном состоянии, по шкале Карновского  $80 \pm 7,75$  балла. Дистанционную лучевую терапию (ЛТ) проводили на базе онкологической клиники МИБС г. Санкт-Петербурга, РФ, в режиме стандартного фракционирования суммарной дозой 55–60 Гр с последующей цикловой монокимиотерапией темозоломидом для опухолей Grade III–IV. Одновременное химиолучевое лечение применяли у пациентов с ГЦО Grade IV. Для уточнения референтов экспрессии микроРНК создана группа контроля (n=30), представленная пациентами с заболеваниями, не связанными с ГЦО (17 женщин и 13 мужчин, средний возраст – 50,2 года). Проведение исследования одобрено комитетом по этике ИМЧ РАН.

Оценку экспрессии микроРНК-15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342 для пациентов основной и контрольной групп проводили с использованием плазмы крови и слюны по полуколичественному

протоколу StemLoop-RealTime с использованием флуоресцентно меченных проб. В качестве референтного гена использовались показатели экспрессии малой микроРНК U6. Нуклеотидные последовательности праймеров для обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции [24], а также проб приведены в табл. 1 и 2. Относительный уровень экспрессии микроРНК рассчитывался по протоколу  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , где  $-\Delta\Delta Ct$  – разница между расчетными уровнями выхода на плато амплификационных кривых исследуемой микроРНК и геном сравнения U6, полученный результат выражался в условных единицах уровня экспрессии микроРНК [25]. Числовые данные в таблицах представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение значений уровня экспрессии микроРНК в условных единицах. Также рассчитывались медиана и верхний и нижний квартили.

Статистический анализ проводился в два этапа. Для оценки статистической значимости разницы межгрупповых различий использовался непараметрический тест Манна–Уитни с коррекцией на множественность сравнений Бонферрони и тест Краскела–Уоллеса. На втором этапе, перед проведением линейного дискриминантного анализа (ЛДА), с целью приведения вида распределения к

Таблица 1/Table 1

Последовательности праймеров для обратной транскрипции  
The sequence of primers for reverse transcription

| микроРНК/microRNA | Последовательности праймеров/The sequence of primers  |
|-------------------|-------------------------------------------------------|
| 15                | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCACAAA   |
| 16                | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCGCCAA   |
| 21                | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCAACA   |
| 34                | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACACAACC   |
| 126               | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCGCGTA   |
| 128               | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAAAGAG   |
| 210               | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCAGCC   |
| 342               | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACACGGGT   |
| U6                | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAAAAATAT |

Таблица 2/Table 2

Последовательности праймеров и проб для ПЦР  
The sequence of primers and probes for PCR

| микроРНК/<br>microRNA         | Последовательности праймеров/<br>The sequence of primers | Последовательности проб/<br>The sequence of probes |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 15                            | GACGCCTAGCAGCACATA                                       | FAM-TTCGCACTGGATACGACCACAAA-RTQ1                   |
| 16                            | CCGGAGTAGCAGCACGTAAAT                                    | FAM-TTCGCACTGGATACGACCGCCAA-RTQ1                   |
| 21                            | GCCCCGTAGCTTATCAGAC                                      | FAM-TTCGCATGGATACGACTCAACA-RTQ1                    |
| 34                            | TGGAGTTGGCAGTGTCTTAG                                     | FAM-TTCGCACTGGATACGACACAACC-RTQ1                   |
| 126                           | CGCGCCCATTTACTTTTG                                       | FAM-TTCGCACTGGATACGACCGCGTA-RTQ1                   |
| 128                           | CAGATCGTCACAGTGAACC                                      | FAM-TTCGCACTGGATACGAAAAGAG-RTQ1                    |
| 210                           | CAGAGTGCTGTGCGTGTGA                                      | FAM-TTCGCACTGGATACGATCAGCC-RTQ1                    |
| 342                           | GCCCGCTCTCACAGAAATCGCA                                   | FAM-TTCGCACTGGATACGAACCGAT-RTQ1                    |
| U6                            | GCAAGGATGACACGCAAT                                       | FAM-GACAAAAATATGGAACGCTTCACGA-RTQ1                 |
| Общий обратный/Common reverse |                                                          | GTGCAGGGTCCGAGGTAT                                 |

нормальному переменные были логарифмированы. Использовался стандартный метод ЛДА, учитывающий все переменные, и для выбора наилучших, в смысле вклада в дискриминацию, переменных – пошаговый метод с включением переменных. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между средними значениями сравниваемых переменных отвергалась при  $p < 0,05$  [26].

### Результаты и обсуждение

Валидизацию расширенной панели оценки уровней экспрессии микроРНК проводили путем сравнения результатов обследования крови и слюны (с целью достижения максимальной достоверности результатов) в контрольной и основной группах пациентов (табл. 3).

Результаты динамики экспрессии микроРНК в основной группе до и после хирургического удале-

ния опухоли (на сроках не менее 2 нед) представлены на рис. 1, 2. До операции уровни микроРНК-21 и -210, ассоциированные с активацией опухолевого процесса, превосходили, а уровни микроРНК-15, -16, -34, -126, -128 и -342, отрицательно влияющие на пролиферацию опухолевых клеток, были статистически ниже контрольных значений ( $p < 0,01$ ).

Пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы, по 8 человек в каждой, на основе следующих критериев: результаты иммуногистохимического исследования ткани удаленной во время операции опухоли – индекс пролиферативной активности (ИПА) и клинко-нейровизуализационные данные МРТ с контрастным усилением и ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином через 4 мес после операции. В подгруппе 1 объединены пациенты со стойкой стабилизацией ГЦО (низкая вероятность прогрессирования глиомы): отсутствие повышения метаболической

Таблица 3/Table 3

**Значимость различий уровней экспрессии микроРНК в общей группе пациентов и группе сравнения**

**MicroRNA expression levels in the study and control groups**

| микроРНК/<br>microRNA | Группы/Groups                                           |                                                          | Тест Манна–Уитни/<br>Mann–Whitney<br>p-value |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                       | Контроль/Control(n=30)<br>Mean $\pm$ SD, Median (Q1-Q3) | Пациенты/Patients(n=24)<br>Mean $\pm$ SD, Median (Q1-Q3) |                                              |
| microRNA-15к          | 3,8 $\pm$ 1,8<br>3,3 (2,23–5,1)                         | 2,4 $\pm$ 1,1<br>2,7 (1,5–3,5)                           | =0,008                                       |
| microRNA-15с          | 2,4 $\pm$ 1,2<br>2,0 (1,4–3,1)                          | 0,7 $\pm$ 0,3<br>0,6 (0,5–0,9)                           | <0,001                                       |
| microRNA-16к          | 7314,7 $\pm$ 1402,1<br>7117,2 (6213,2–8111,5)           | 3500,0 $\pm$ 1264,9<br>3611,6 (2542,2–4561,7)            | <0,001                                       |
| microRNA-16с          | 3458,6 $\pm$ 945,4<br>3445,7 (2561,1–4129,2)            | 1320,9 $\pm$ 503,5<br>1345,1 (1124,3–503,5)              | <0,001                                       |
| microRNA-21к          | 166,1 $\pm$ 98,1<br>128,2 (88,0–255,2)                  | 611,0 $\pm$ 180,9<br>597,0 (444,5–722,1)                 | <0,001                                       |
| microRNA-21с          | 23,5 $\pm$ 7,3<br>22,7 (18,0–28,9)                      | 118,4 $\pm$ 113,7<br>79,9 (61,0–113,0)                   | <0,001                                       |
| microRNA-34к          | 8,6 $\pm$ 1,3<br>8,4 (7,6–9,1)                          | 4,4 $\pm$ 1,8<br>4,0 (3,2–5,8)                           | <0,001                                       |
| microRNA-34с          | 4,3 $\pm$ 1,1<br>4,3 (3,6–5,1)                          | 0,8 $\pm$ 0,5<br>0,7 (0,4–1,1)                           | <0,001                                       |
| microRNA-126к         | 3,1 $\pm$ 1,6<br>2,9 (2,0–3,7)                          | 0,4 $\pm$ 0,2<br>0,5 (0,3–0,7)                           | <0,001                                       |
| microRNA-126с         | 1,9 $\pm$ 1,0<br>1,8 (1,3–2,2)                          | 0,5 $\pm$ 0,3<br>0,5 (88,0–263,8)                        | <0,001                                       |
| microRNA-128к         | 5085,5 $\pm$ 1110,1<br>4809,1 (4304,3–5677,1)           | 1828,9 $\pm$ 737,7<br>1803,2 (1112,4–2611,7)             | <0,001                                       |
| microRNA-128с         | 283,4 $\pm$ 108,1<br>276,1 (206,1–398,2)                | 72,8 $\pm$ 17,6<br>74,4 (60,7–89,7)                      | <0,001                                       |
| microRNA-210к         | 37,7 $\pm$ 13,2<br>38,0 (29,9–45,6)                     | 89,8 $\pm$ 32,6<br>87,0 (73,2–97,7)                      | <0,001                                       |
| microRNA-210с         | 12,6 $\pm$ 5,2<br>12,8 (8,5–17,2)                       | 48,6 $\pm$ 29,0<br>41,1 (28,7–67,2)                      | <0,001                                       |
| microRNA-342к         | 34,8 $\pm$ 10,6<br>33,5 (26,2–42,3)                     | 11,1 $\pm$ 3,5<br>10,2 (9,3–12,1)                        | <0,001                                       |
| microRNA-342с         | 12,7 $\pm$ 9,4<br>7,4 (6,2–16,4)                        | 3,7 $\pm$ 1,6<br>3,5 (2,6–4,2)                           | <0,001                                       |

Примечание: к – уровень экспрессии микроРНК в плазме крови; с – уровень экспрессии микроРНК в слюне.

Notes: к – level of microRNA expression in blood plasma; с – level of microRNA expression in saliva.

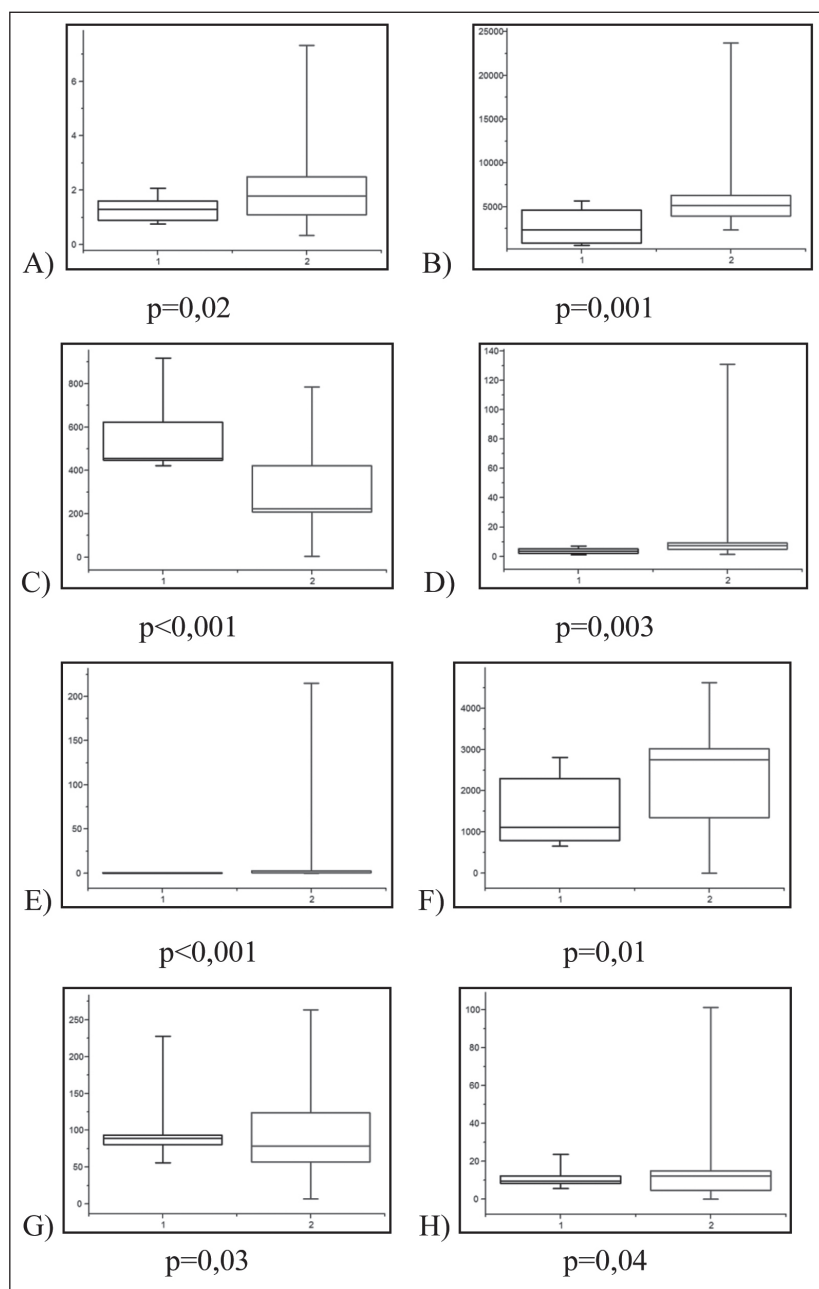


Рис. 1. Уровни экспрессии микроРНК в плазме до (1) и после (2) оперативного удаления опухоли (на момент проведения нейровизуализационного исследования):

A) микроРНК-15; B) микроРНК-16;  
C) микроРНК-21; D) микроРНК-34;  
E) микроРНК-126; F) микроРНК-128;  
G) микроРНК-210; H) микроРНК-342

Fig. 1. microRNA expression levels in plasma before (1) and after (2) surgical removal of the tumor: A) microRNA-15;

B) microRNA-16; C) microRNA-21;  
D) microRNA-34; E) microRNA-126;  
F) microRNA-128; G) microRNA-210;  
H) microRNA-342

активности по ПЭТ и признаков опухолевой ткани при нейровизуализации, низкий ИПА. В подгруппу 2 включены пациенты с относительной стабилизацией ГЦО (высокая вероятность прогрессирования глиомы): не менее 25 % уменьшение объема опухоли и/или снижение ее метаболической активности, средний ИПА. В подгруппу 3 включались пациенты с отсутствием стабилизации ГЦО (прогрессирование глиомы с неблагоприятным прогнозом и необходимостью дополнительного лечения): более чем 10 % увеличение размеров опухоли и/или увеличение ее метаболической активности, высокий ИПА. Для формирования значимых молекулярно-диагностических критериев течения заболевания (отбора наиболее информативных статистических переменных для дифференцировки больных по

выделенным подгруппам) проводился стандартный линейно-дискриминантный анализ (ЛДА) с априорной равной вероятностью принадлежности к подгруппам. Такой анализ проводился для двух наборов данных в зависимости от анализируемого материала – характеризующих уровни экспрессии микроРНК отдельно в крови и слюне. Далее методом пошагового включения по всему набору переменных (числовые значения уровней экспрессии микроРНК в условных единицах) отбирали те из них, которые дают наиболее высокий процент правильной классификации по подгруппам. Отбор наиболее информативных переменных по комбинированным данным (как по крови, так и по слюне) методом пошагового включения переменных определил набор из 7 переменных: уровни экспрессии микроРНК

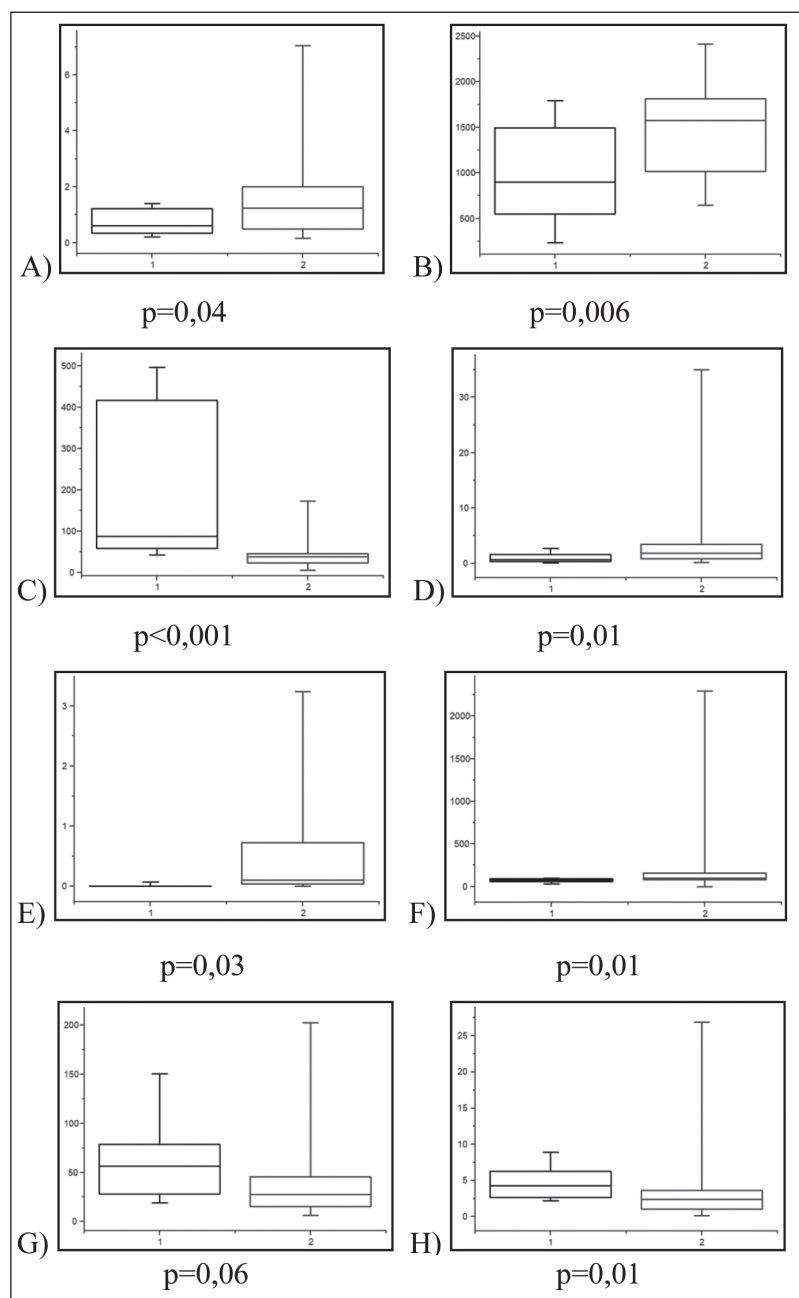


Рис. 2. Экспрессия микроРНК в слюне до (1) и после (2) оперативного удаления опухоли (на момент проведения нейровизуализационного исследования):

A) микроРНК-15; B) микроРНК-16; C) микроРНК-21; D) микроРНК-34; E) микроРНК-126; F) микроРНК-128; G) микроРНК-210; H) микроРНК-342

Fig. 2. microRNA expression in saliva before (1) and after (2) surgical removal of the tumor:

A) microRNA-15; B) microRNA-16; C) microRNA-21; D) microRNA-34; E) microRNA-126; F) microRNA-128; G) microRNA-210; H) microRNA-342

-16, -21, -34, -128, -210 (в крови) и микроРНК -342 и -15 (в слюне). В этом случае правильность классификации по подгруппам была равна 95,9 %. Данные экспрессии микроРНК в этих подгруппах представлены в табл. 4. В табл. 5 сформулированы и сгруппированы модели распределения экспрессии микроРНК по подгруппам в качестве возможных критериев течения заболевания.

Таким образом, если уровни экспрессии генов микроРНК-21 и -210 (ассоциированные с антиапоптотическими и проинвазивными процессами опухоли, определяющими ее инвазивную активность) были выше референтных значений, отмечалось прогрессирование ГЦО с неблагоприятным прогнозом; в случаях повышения экспрессии лишь одной из микроРНК-21 или -210 констатирована

стабилизация опухоли с высокой вероятностью прогрессии; при экспрессии микроРНК -21 и -210, равной или меньше референтного значения, отмечали стойкую стабилизацию, с отсутствием прогрессии на протяжении не менее 4 мес наблюдения. Это подтверждалось отсутствием МР-паттернов продолженного роста и роста индекса накопления <sup>11</sup>C-метионина при ПЭТ. При исследовании уровней экспрессии генов микроРНК-15,-16,-34,-126,-342 (оценка пролиферативной активности опухоли) было показано следующее: если уровни экспрессии не более четырех из них были ниже референтных значений, то это соответствовало прогрессированию ГЦО с неблагоприятным прогнозом; при уровнях экспрессии не более трех из них ниже референтных значений регистрировали



Таблица 4/Table 4

**Сравнение показателей экспрессии микроРНК в группах пациентов с ГЦО (УЕ)**  
**Comparison of miRNA expression levels in groups of patients with CG (UE)**

| микроРНК/<br>microRNA | Группа 1/Group 1 (n=8)<br>Mean $\pm$ SD,<br>Median, Q1-Q3 | Группа 2/Group 2 (n=8)<br>Mean $\pm$ SD,<br>Median, Q1-Q3 | Группа 3/Group 3 (n=8)<br>Mean $\pm$ SD,<br>Median, Q1-Q3 | Тест<br>Краскелла–Уоллеса/<br>Kruskal–Wallis ANOVA<br>by Ranks, p-value |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| microRNA-15к          | 1,53 $\pm$ 0,67<br>1,70 (0,80–2,10)                       | 1,33 $\pm$ 0,38<br>1,5 (0,9–1,6)                          | 1,09 $\pm$ 0,35<br>0,9 (0,9–1,3)                          | p=0,55                                                                  |
| microRNA-15с          | 0,80 $\pm$ 0,50<br>0,8 (0,3–1,3)                          | 0,90 $\pm$ 0,56<br>1,0 (0,3–1,4)                          | 0,64 $\pm$ 0,45<br>0,5 (0,5–0,6)                          | p=0,90                                                                  |
| microRNA-16к          | 5263,03 $\pm$ 365,17<br>5134,0 (4979,9–5675,2)            | 1507,10 $\pm$ 948,23<br>1298,7 (680,4–2542,2)             | 1895,52 $\pm$ 1269,77<br>2301,2 (680,4–2347,0)            | p=0,05                                                                  |
| microRNA-16с          | 1717,47 $\pm$ 129,60<br>1788,0 (1567,9–1796,5)            | 670,23 $\pm$ 197,23<br>570,6 (542,7–897,4)                | 683,90 $\pm$ 409,73<br>570,6 (456,7–897,6)                | p=0,06                                                                  |
| microRNA-21к          | 433,50 $\pm$ 11,82<br>435,0 (421,0–444,5)                 | 464,10 $\pm$ 12,52<br>463,3 (452,0–477,0)                 | 645,66 $\pm$ 199,52<br>671,0 (456,0–722,1)                | p=0,05                                                                  |
| microRNA-21с          | 51,97 $\pm$ 9,24<br>57,0 (41,3–57,6)                      | 293,30 $\pm$ 203,11<br>398,0 (59,2–422,7)                 | 259,22 $\pm$ 199,52<br>216,70 (87,5–422,7)                | p=0,05                                                                  |
| microRNA-34к          | 5,91 $\pm$ 1,27<br>5,8 (4,7–7,2)                          | 3,50 $\pm$ 1,81<br>3,7 (1,6–5,2)                          | 2,85 $\pm$ 1,30<br>3,2 (1,8–3,7)                          | p=0,08                                                                  |
| microRNA-34с          | 1,00 $\pm$ 0,75<br>0,9 (0,3–1,8)                          | 1,20 $\pm$ 1,35<br>0,8 (0,1–2,7)                          | 0,90 $\pm$ 1,02<br>0,5 (0,4–0,7)                          | p=0,62                                                                  |
| microRNA-126к         | 0,30 $\pm$ 0,20<br>0,3 (0,1–0,5)                          | 0,12 $\pm$ 0,08<br>0,2 (0,05–0,2)                         | 0,09 $\pm$ 0,02<br>0,1 (0,1–0,1)                          | p=0,11                                                                  |
| microRNA-126с         | 0,07 $\pm$ 0,00<br>0,07 (0,07–0,07)                       | 0,00 $\pm$ 0,00                                           | 0,00 $\pm$ 0,00                                           | p=1,00                                                                  |
| microRNA-128к         | 2701,07 $\pm$ 102,20<br>2679,0 (2611,7–2812,5)            | 963,07 $\pm$ 162,32<br>986,5 (790,3–1112,4)               | 917,50 $\pm$ 303,68<br>790,3 (675,3–1122,4)               | p=0,05                                                                  |
| microRNA-128с         | 92,80 $\pm$ 4,06<br>91,3 (89,7–97,4)                      | 75,07 $\pm$ 20,95<br>65,4 (60,7–99,1)                     | 58,12 $\pm$ 18,71<br>60,7 (45,9–75,4)                     | p=0,08                                                                  |
| microRNA-210к         | 69,57 $\pm$ 13,16<br>76,3 (54,4–78,0)                     | 94,57 $\pm$ 6,50<br>94,3 (88,2–101,2)                     | 118,08 $\pm$ 64,86<br>89,5 (89,1–89,5)                    | p=0,04                                                                  |
| microRNA-210с         | 24,63 $\pm$ 5,16<br>27,1 (27,1–28,1)                      | 64,53 $\pm$ 25,94<br>77,1 (34,7–81,8)                     | 79,14 $\pm$ 46,62<br>77,1 (56,5–79,2)                     | p=0,06                                                                  |
| microRNA-342к         | 16,90 $\pm$ 6,03<br>15,2 (11,9–23,6)                      | 8,03 $\pm$ 2,25<br>8,2 (5,7–10,2)                         | 9,08 $\pm$ 2,10<br>8,45 (7,75–10,4)                       | p=0,11                                                                  |
| microRNA-342с         | 5,83 $\pm$ 2,72<br>4,9 (3,7–8,9)                          | 3,60 $\pm$ 2,34<br>2,3 (2,2–6,3)                          | 4,68 $\pm$ 2,18<br>4,6 (2,8–6,6)                          | p=0,10                                                                  |

Примечание: к – уровень экспрессии микроРНК в плазме крови; с – уровень экспрессии микроРНК в слюне.

Notes: к – level of microRNA expression in blood plasma; с – level of expression of microRNA in saliva.

стабилизацию с высокой вероятностью прогрессирования. В случаях, если не более одной микроРНК-15; -16; -34; -126; -342 имела уровень экспрессии ниже референтного значения, верифицировали стойкую стабилизацию опухоли с низкой вероятностью прогрессирования. Если уровень экспрессии микроРНК-128 (оценка метаболической активности опухоли) в слюне и плазме крови больных ГЦО был ниже референтного значения, регистрировали прогрессирование ГЦО с неблагоприятным прогнозом; если он был равен или был ниже референтного значения, то подтверждали стабилизацию опухоли с высокой вероятностью прогрессирования, а в случаях, если этот уровень был в норме или выше, то при нормальном уровне экспрессии микроРНК -21 и -210 также отмечали стойкую стабилизацию опухолевого процесса

### Заключение

Комплексный подход в оценке уровней экспрессии расширенной панели микроРНК (микроРНК -15, -16, -21, -34, -126, -128, -210 и -342) позволяет учитывать их взаимную активность в молекулярно-генетических процессах, определяющих потенциал анапластической перестройки опухоли (регуляция процессов апоптоза, миграционной, пролиферативной и инвазивной активности опухолевых клеток). В результате изучения спектров девиации данных микроРНК на фоне комбинированного лечения ГЦО определены пороговые значения их экспрессии, соответствующие клинически значимым вариантам течения заболевания, подтверждаемые стандартными высокоинформативными диагностическими критериями течения ГЦО (иммуногистохимическое исследование ткани

Таблица 5/Table 5

Молекулярные критерии прогнозирования течения заболевания по экспрессии исследуемых микроРНК

Molecular criteria for predicting the course of the disease based on the expression of the studied microRNAs

| МикроРНК/<br>Micro RNA                             | Прогрессия, прогноз неблагоприятный/ Progression, poor prognosis                                                                                                                                                                                       | Стабилизация (относительная) с высокой вероятностью прогрессии/<br>Stabilization (relative) with a high probability of progression            | Стойкая стабилизация с низкой вероятностью прогрессии/<br>Stable stabilization with a low probability of progression                                              |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инвазивность опухоли/ Invasiveness of the tumor    |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                   |
| -21<br>-210                                        | Обе микроРНК выше референта и в крови и в слюне, либо обе микроРНК повышены только в одном (любом) клиническом материале/<br>Both miRNAs are higher than the reference level in blood and saliva, or both miRNAs are elevated in only one (any) sample | Не менее одной микроРНК, повышенной в любом клиническом материале (в крови или в слюне)/<br>At least one miRNA is elevated in blood or saliva | Обе микроРНК имеют нормальный уровень или ниже референта и в крови и в слюне/<br>Both miRNAs have a normal level or below the reference level in blood and saliva |
| Пролиферативная способность/ Proliferative ability |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                   |
| -15<br>-16<br>-34<br>-126<br>-342                  | Не менее четырех микроРНК ниже референта в любом клиническом материале/<br>At least four miRNAs below the reference in blood and saliva                                                                                                                | Не более трех микроРНК ниже референта в любом клиническом материале/<br>Not more than three miRNAs below the reference in blood and saliva    | Не более одной микроРНК ниже референта в любом клиническом материале/<br>Not more than one miRNA below the reference in blood and saliva                          |
| Метаболическая активность/ Metabolic activity      |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                   |
| -128                                               | Выше референта в любом клиническом материале/<br>Above the reference in blood and saliva                                                                                                                                                               | В норме или ниже референта во всех клинических материалах/<br>Normal or below the reference level in blood and saliva                         | Клинически не значима при нормальной экспрессии микроРНК-21 и -210/<br>Clinically insignificant with normal expression of microRNA-21 and -210                    |

опухоли, данные нейровизуализации, ПЭТ с <sup>11</sup>C-метионином). Данный подход позволяет выделить группу пациентов с прогностически высокоэффективными и низкоэффективными возможными результатами комплексного лечения церебральных глиом. Для достижения максимальной надежности и достоверности трактовки результатов испытываемых микроРНК

определение их экспрессии в крови и/или слюне дополняет друг друга. В результате определение экспрессии микроРНК в плазме крови и слюне может стать значимым критерием оценки течения церебральных глиом, что позволяет на любом этапе курации пациентов оценивать в динамике предиктивность прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Preusser M., de Ribaupierre S., Wöhrer A., Erridge S.C., Hegi M., Weller M., Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011; 70(1): 9–21. doi: 10.1002/ana.22425.
2. Коновалов А.Н., Потанов А.А., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Шишкина Л.В., Голанов А.В., Танышин С.В., Ураков С.В., Кобыakov Г.Л. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006; 2: 3–11. [Konovalov A.N., Potanov A.A., Loshakov V.A., Olyushin V.E., Ulitin A.Yu., Kornienko V.N., Pronin I.N., Shishkina L.V., Golanov A.V., Tanyashin S.V., Urakov S.V., Kobayakov G.L. Standards, recommendations and options in the treatment of brain tumors in adults. *Problems of Neurosurgery.* 2006; 2: 3–11. (in Russian)].
3. Karsy M., Arslan E., Moy F. Current Progress on Understanding MicroRNAs in Glioblastoma Multiforme. *Genes Cancer.* 2012; 3(1): 3–15. doi: 10.1177/1947601912448068.
4. Kuznetsov V.A., Tang Z., Ivshina A.V. Identification of common oncogenic and early developmental pathways in the ovarian carcinomas controlling by distinct prognostically significant microRNA subsets. *BMC Genomics.* 2017; 18(Suppl 6): 692. doi: 10.1186/s12864-017-4027-5.
5. Barciszewska A.M. MicroRNAs as efficient biomarkers in high-grade gliomas. *Folia Neuropathol.* 2016; 54(4): 369–74. doi: 10.5114/fn.2016.64812.
6. Visani M., de Biase D., Marucci G., Cerasoli S., Nigrisoli E., Bacchi Reggiani M.L., Albani F., Baruzzi A., Pession A.; PERNO study group. Expression of 19 microRNAs in glioblastoma and comparison with other brain neoplasia of grades I–III. *Mol Oncol.* 2014; 8(2): 417–30. doi: 10.1016/j.molonc.2013.12.010. Erratum in: *Mol Oncol.* 2015; 9(1): 334. Erratum in: *Mol Oncol.* 2015; 9(1): 334.
7. Zhang K., Zhou X., Han L., Chen L., Chen L., Shi Z., Yang M., Ren Y., Yang J., Frank T.S., Zhang C., Zhang J., Pu P., Zhang J., Jiang T., Wagner E.J., Li M., Kang C. MicroRNA-566 activates EGFR signaling and its inhibition sensitizes glioblastoma cells to nimotuzumab. *Mol Cancer.* 2014; 13: 63. doi: 10.1186/1476-4598-13-6.
8. Xu L.F., Wu Z.P., Chen Y., Zhu Q.S., Hamidi S., Navab R. MicroRNA-21 (miR-21) regulates cellular proliferation, invasion, migration, and apoptosis by targeting PTEN, RECK and Bcl-2 in lung squamous carcinoma, Gejiu City, China. *PLoS One.* 2014; 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0103698.
9. Zhou X., Ren Y., Moore L., Mei M., You Y., Xu P., Wang B., Wang G., Jia Z., Pu P., Zhang W., Kang C. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. *Lab Invest.* 2010; 90(2): 144–55. doi: 10.1038/labinvest.2009.126.
10. Adlakha Y.K., Saini N. MicroRNA-128 downregulates Bax and induces apoptosis in human embryonic kidney cells. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(8): 1415–28. doi: 10.1007/s00018-010-0528-y.
11. Cui J.G., Zhao Y., Sethi P., Li Y.Y., Mahta A., Culicchia F., Lukiw W.J. Micro-RNA-128 (miRNA-128) down-regulation in glioblastoma targets ARP5 (ANGPTL6), Bmi-1 and E2F-3a, key regulators of brain cell proliferation. *J Neurooncol.* 2010; 98(3): 297–304. doi: 10.1007/s11060-009-0077-0.

12. Sun G., Shi L., Yan S., Wan Z., Jiang N., Fu L., Li M., Guo J. MiR-15b targets cyclin D1 to regulate proliferation and apoptosis in glioma cells. *Biomed Res Int.* 2014; doi: 10.1155/2014/687826.
13. Chen L.P., Zhang N.N., Ren X.Q., He J., Li Y. miR-103/miR-195/miR-15b Regulate SALL4 and Inhibit Proliferation and Migration in Glioma. *Molecules.* 2018; 23(11): 2938. doi: 10.3390/molecules23112938.
14. Yang T., Lu X., Wu T., Ding D., Zhao Z., Chen G., Xie X., Li B., Wei Y., Guo L., Zhang Y., Huang Y., Zhou Y., Du Z. MicroRNA-16 inhibits glioma cell growth and invasion through suppression of BCL2 and the nuclear factor- $\kappa$ B/MMP9 signaling pathway. *Cancer Sci.* 2014; 105(3): 265–71. doi: 10.1111/cas.12351.
15. Lai N.S., Wu D.G., Fang X.G., Lin Y.C., Chen S.S., Li Z.B., Xu S.S. Serum microRNA-210 as a potential noninvasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma. *Br J Cancer.* 2015; 112(7): 1241–6. doi: 10.1038/bjc.2015.91.
16. Wang Z., Yin B., Wang B., Ma Z., Liu W., Lv G. MicroRNA-210 promotes proliferation and invasion of peripheral nerve sheath tumor cells targeting EFNA3. *Oncol Res.* 2013; 21(3): 145–54. doi: 10.3727/096504013X13841340689573.
17. Liu B., Peng X.C., Zheng X.L., Wang J., Qin Y.W. MiR-126 restoration down-regulate VEGF and inhibit the growth of lung cancer cell lines in vitro and in vivo. *Lung Cancer.* 2009; 66(2): 169–75. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.01.010.
18. Yamakuchi M., Ferlito M., Lowenstein C.J. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(36): 13421–6. doi: 10.1073/pnas.0801613105.
19. Lu X., Wang H., Su Z., Cai L., Li W. MicroRNA-342 inhibits the progression of glioma by directly targeting PAK4. *Oncol Rep.* 2017; 38(2): 1240–50. doi: 10.3892/or.2017.5783.
20. Peng Y., Croce C.M. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016; 1. doi: 10.1038/sigtrans.2015.4.
21. Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Катаева Г.В., Гурчин А.Ф. Способ прогнозирования эволюции церебральных глиом. Патент РФ № 2740194, бюллетень № 2. Опыл. 12.01.2021. [*Seliverstov R. Yu., Zarskiy M.I., Kataeva G.V., Gurchin A.F.* A method for predicting the evolution of cerebral gliomas. Patent RF No. 2740194. Bulletin No. 2. Publ. 01/12/2021. (in Russian)].
22. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016). Практическая онкология. 2017; 18(1): 103–11. [*Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N.* WHO classification of tumors of the central nervous system (2016). *Practical Oncology.* 2017; 18(1): 103–11. (in Russian)].
23. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
24. Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Тюрин Р.В., Нарышкин А.Г., Валерко В.Г., Семглазов В.В., Takahachi C. МикроРНК в мониторинге эволюции глиальных церебральных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 47–53. [*Seliverstov R. Yu., Zarskiy M.I., Tyurin R.V., Naryshkin A.G., Valerko V.G., Semiglazov V.V., Takahachi C.* MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(3): 47–53. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53.
25. Rao X., Huang X., Zhou Z., Lin X. An improvement of the 2<sup>-</sup>(delta delta CT) method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Bioinform Biomath.* 2013; 3(3): 71–85.
26. Бююль А., Цефел П. SPSS: искусство обработки информации, Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. М., 2005. 608 с. [*Buyul A., Zefel P.* SPSS: The Art of Information Processing, Analysis of Statistical Data and Recovery of Hidden Patterns. Moscow, 2005. 608 p. (in Russian)].

Поступила/Received 03.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 03.11.2022

Принята к публикации/Accepted 05.12.2022

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Селиверстов Роман Юрьевич**, кандидат медицинских наук, нейрохирург клиники, научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; ассистент кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 57218953836. ORCID: 0000-0002-9284-1119.

**Зарайский Михаил Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; профессор кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mzaraiski@yandex.ru. Researcher ID (WOS): N-4146-2015. Author ID (Scopus): 6506478421. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

**Гурчин Александр Феликсович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 507319231.

**Катаева Галина Вадимовна**, ведущий научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). Researcher ID (WOS): K-7132-2012. Author ID (Scopus): 7003277962. ORCID: 0000-0003-0463-9832.

**Тюрин Роман Викторович**, нейрохирург нейрохирургического отделения, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1430-1799.

**Нарышкин Александр Геннадьевич**, доктор медицинских наук, нейрохирург, профессор кафедры нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; главный научный сотрудник, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3742-4152.

**Валерко Виталий Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; нейрохирург, СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница» (г. Санкт-Петербург, Россия).

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Селиверстов Роман Юрьевич**: сбор и обработка материала.

**Зарайский Михаил Игоревич**: разработка концепции научной работы.

**Гурчин Александр Феликсович**: сбор и обработка материала, написание статьи.

**Катаева Галина Вадимовна**: статистическая обработка.

**Тюрин Роман Викторович:** сбор и обработка материала.  
**Нарышкин Александр Геннадьевич:** сбор и обработка материала.  
**Валерко Виталий Геннадьевич:** статистическая обработка.

### **Финансирование**

*Работа выполнена в ИМЧ РАН в рамках государственного задания Минобрнауки.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Roman Yu. Seliverstov**, MD, PhD, Neurosurgeon, Laboratory of Neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Neurosurgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57218953836. ORCID: 0000-0002-9284-1119.

**Mikhail I. Zaisky**, MD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Professor of the Department of Medical Genetics, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). E-mail: mzaaiski@yandex.ru. Researcher ID (WOS): N-4146-2015. Author ID (Scopus): 6506478421. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

**Alexander F. Gurchin**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia) Author ID (Scopus): 507319231.

**Galina V. Kataeva**, Leading Researcher of the Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russia (St.-Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): K-7132-2012. Author ID (Scopus): 7003277962. ORCID: 0000-0003-0463-9832.

**Roman V. Tyurin**, MD, Neurosurgeon, Neurosurgery Department, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Neurosurgery and Neurology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia).

**Alexander G. Naryshkin**, MD, DSc, Neurosurgeon, Professor of the Department of Neurosurgery named after Professor A.L. Polenov, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Leading Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry; Chief Researcher, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia).

**Vitaliy G. Valerko**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurosurgery named after Professor A.L. Polenov, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Neurosurgeon, Alexandrovskaya Hospital (St. Petersburg, Russia).

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Roman Yu. Seliverstov:** data collection and analysis.

**Mikhail I. Zaisky:** study conception.

**Alexander F. Gurchin:** data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Galina V. Kataeva:** statistical analysis.

**Roman V. Tyurin:** data collection and analysis.

**Alexander G. Naryshkin:** data collection and analysis.

**Vitaliy G. Valerko:** statistical processing.

### **Funding**

*The work was carried out at the IMCh RAS within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science.*

### **Conflict of interests**

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



Для цитирования: Королёва А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Молекулярно-генетические факторы риска развития ишемического инсульта у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 66–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-66-73

For citation: Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Molecular genetic risk factors for ischemic stroke in patients with thoracoabdominal malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 66–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-66-73

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А.А. Королёва<sup>1</sup>, С.С. Герасимов<sup>1</sup>, Л.Н. Любченко<sup>2</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, 115448, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: anna.korolyova@hotmail.com<sup>1</sup>

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,

г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3<sup>2</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Ишемический инсульт занимает одно из первых мест среди причин послеоперационной летальности у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. В настоящее время не решен вопрос о роли молекулярно-генетических факторов сердечно-сосудистого риска в развитии данного осложнения у онкологических пациентов. Выявление генетических детерминант артериального тромбоза позволит прогнозировать повышенный риск развития ишемического инсульта и создаст возможность патогенетически обоснованной его профилактики среди носителей генетических маркеров тромбофилии. **Цель исследования** – сравнить частоту носительства прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза у онкологических больных, перенесших ишемический инсульт, и у онкологических пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. **Материал и методы.** В нерандомизированное обсервационное пилотное исследование включено 105 больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, оперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018–19 гг. Исследуемую группу составили 24 пациента с перенесенным ишемическим инсультом в анамнезе или в периоперационном периоде. В контрольную группу включен 81 больной без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в семейном анамнезе. Молекулярно-генетическое исследование с целью определения полиморфизмов генов системы гемостаза выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** У пациентов, перенесших ишемический инсульт, в сравнении с больными без сердечно-сосудистой патологии определена статистически значимая разница в частоте носительства гетерозиготного варианта (GA) мутации в гене *F2* ( $\chi^2=6,881$ ,  $p=0,009$ ), гомозиготной формы (TT) мутации гена *ITGA2* ( $\chi^2=15,724$ ,  $p<0,001$ ), гетерозиготного варианта (TC) мутации в гене *ITGB3* ( $\chi^2=3,861$ ,  $p=0,05$ ), а также общей частоте носительства генетических aberrаций в указанных генах. **Заключение.** По результатам проведенного генотипирования факторов, ассоциированных с высоким тромбогенным риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфизмов генов *F2*, *ITGA2*, *ITGB3* у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний. Роль генетического фактора в развитии ишемического инсульта у онкологических пациентов требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов, ишемический инсульт, система гемостаза, тромбофилия, генотипирование.

# MOLECULAR GENETIC RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL MALIGNANT TUMORS

A.A. Korolyova<sup>1</sup>, S.S. Gerasimov<sup>1</sup>, L.N. Lyubchenko<sup>2</sup>

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia<sup>1</sup>

23, Kashirskoe shosse, 115448, Moscow, Russia. E-mail: anna.korolyova@hotmail.com<sup>1</sup>

Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup>

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

**Background.** Ischemic stroke is one of the most frequent causes of postoperative death in patients with thoracoabdominal malignant tumors. The role of molecular genetic factors of cardiovascular risk in the development of this complication in cancer patients has not yet been studied properly. The identification of genetic determinants of arterial thrombosis will allow predicting an increased risk of ischemic stroke and will create the possibility of pathogenetically justified prevention among carriers of genetic markers of thrombophilia. **Aim.** To compare the frequency of carriage of procoagulant mutations in the genes of the hemostasis system in cancer patients who have suffered an ischemic stroke and in cancer patients without concomitant cardiovascular diseases. **Material and Methods.** The non-randomized observational pilot research included 105 patients with thoracoabdominal tumors treated at the Thoracoabdominal Department of N. N. Blokhin National Research Center of Oncology during the period 2018–2019. The study group (n=24) consisted of patients with a history of ischemic stroke or perioperative stroke. The control group (n=81) included patients without concomitant cardiovascular diseases, including a family history. The real time polymerase chain reaction technique was used to determine the gene polymorphisms of blood coagulation. **Results.** We found a statistically significant difference in the frequency of carriage of the heterozygous variant (GA) mutation of the F2 gene ( $\chi^2=6,881$ ,  $p=0,009$ ), homozygous mutation (TT) of the of the ITGA2 gene ( $\chi^2=15,724$ ,  $p<0,001$ ), the heterozygous variant (TC) mutation of the ITGB3 gene ( $\chi^2=3,861$ ,  $p=0,05$ ) as well as the general frequency of genetic aberrations in these genes between patients with thoracoabdominal malignant tumors, who had ischemic stroke and patients with thoracoabdominal malignant tumors without cardiovascular pathology. **Conclusion.** Based on the results of the genotyping of factors associated with a high thrombogenic risk, a statistically significant difference in the frequency of occurrence of polymorphisms of hemostasis system genes F2, ITGA2, ITGB3 was revealed between patients with thoracoabdominal malignant tumors, who had ischemic stroke and those without cardiovascular diseases. The role of the genetic factor in the development of ischemic stroke in cancer patients requires further study.

**Key words:** gene polymorphisms, ischemic stroke, hemostasis system, thrombophilia, genotyping.

## Введение

Одной из перспективных тенденций в медицинской науке является персонализированное предиктивное лечение разнообразной патологии, в основе которого лежит оценка генетических показателей пациента. Возможность молекулярно-генетического исследования для прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистой патологии была показана еще в 1990-х гг. В частности, была определена роль полиморфного маркера I/D гена ACE (ангиотензин-превращающий фермент) в клинической реализации инфаркта миокарда, также отмечено, что среди пациентов с ишемическим инсультом дефицит протеинов C (коагуляционный фактор XIV, один из главных физиологических антикоагулянтов), S (кофактор для протеина C) и AT III чаще встречается у тех, кто имеет генетическую предрасположенность к тромботическим состояниям [1–6].

Ведущей является теория совместного вклада различных ассоциаций генов в развитие того или иного сердечно-сосудистого заболевания [7–12]. Ключевое место в патогенезе тромбообразования занимает явление тромбофилии (нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в том числе и артерий различного калибра с последующей ишемией органов), которая может носить как генетически обусловленный, так и приобретенный характер. Причиной наследственной тромбофилии могут выступать: протромботические дефекты в генах системы фибринолиза, реакции коагуляции и антикоагулянтной системы, гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и др. [13].

Вместе с этим, ишемический инсульт наряду с инфарктом миокарда и ТЭЛА занимает одно из первых мест среди причин послеоперационной

летальности у онкологических больных, в том числе у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Активная форма рака, наряду с другими патологическими состояниями (инфекции, аутоиммунные нарушения и др.), рассматривается как приобретенная тромбофилия [14]. При наличии онкологического процесса в патогенезе гемостаза ведущую роль играют уровень фибринолитической и коагулянтной активности злокачественной клетки, процесс неопластического ангиогенеза, особенности лечения (операция, длительная иммобилизация пациентов, химио- и гормонотерапия), а также диспротеинемия, реакция воспаления, гемодинамические нарушения, очаговые некрозы [15–19]. Выявление генетических детерминант артериального тромбоза у онкологических больных позволит прогнозировать высокий риск развития ишемического инсульта и создаст возможность патогенетически обоснованной его профилактики среди носителей генетических маркеров тромбофилии.

**Цель исследования** – сравнить частоту носительства прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза у онкологических больных, перенесших ишемический инсульт, и у онкологических пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

### Материал и методы

Нерандомизированное наблюдательное исследование основано на данных 105 пациентов, оперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018–19 гг.

Исследуемую группу составили 24 пациента (мужчин – 18 (75 %), женщин – 6 (25 %)), из них 15 (62,5 %) больных раком легкого, 9 (37,5 %) – раком желудка. Средний возраст – 68 лет. В послеоперационном периоде ОНМК по ишемическому типу возникло в 1 (4,2 %) случае, у 23 (95,8 %) пациентов ишемический инсульт отмечен в анамнезе.

Таблица 1/ Table 1

### Полиморфизмы генов системы гемостаза Polymorphisms of hemostasis system genes

| Ген/Gene                                                                                                | Полиморфный маркер/<br>Polymorphic marker | Нейтральный генотип/<br>Neutral genotype | Генотип тромбогенного риска/<br>Thrombogenic risk genotype | Биологические проявления при наличии мутации/<br>Biological manifestation of the mutation                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>F2</i> , коагуляционный фактор II протромбин/<br><i>F2</i> , coagulation factor II, prothrombin      | <i>G20210A</i>                            | <i>GG</i>                                | <i>GA, AA</i>                                              | Увеличение протромбина в плазме крови/<br>Increased prothrombin in blood                                                                                                                               |
| <i>F5</i> , коагуляционный фактор V, фактор Лейдена/<br><i>F5</i> , coagulation factor V, Leiden factor | <i>G1691A</i>                             | <i>GG</i>                                | <i>GA, AA</i>                                              | Резистентность к активированному протеину C/<br>Resistance to activated protein C                                                                                                                      |
| <i>F7</i> , коагуляционный фактор VII/<br><i>F7</i> , coagulation factor VII                            | <i>G10976A</i>                            | <i>GG</i>                                | <i>GA, AA</i>                                              | Снижение концентрации <i>F7</i> в крови, повышение риска гипокоагуляции/<br>Decreased <i>F7</i> level in blood, increased risk of hypocoagulation                                                      |
| <i>F13</i> , коагуляционный фактор XIII/<br><i>F13</i> , coagulation factor XIII                        | <i>G103T</i>                              | <i>GG</i>                                | <i>GT, TT</i>                                              | Нарушение структуры и свойств фибринового сгустка, повышение риска гипокоагуляции/<br>Abnormal structure and characteristics of the fibrin clot, increased risk of hypocoagulation                     |
| <i>FGB</i> , фибриноген/<br><i>FGB</i> , fibrinogen                                                     | <i>G(-455)A</i>                           | <i>GG</i>                                | <i>GA, AA</i>                                              | Повышение уровня фибриногена в крови/<br>Increased level of fibrinogen in blood                                                                                                                        |
| <i>ITGA2</i> , интегрин-альфа 2/<br><i>ITGA2</i> , integrin alfa 2                                      | <i>C807T</i>                              | <i>CC</i>                                | <i>CT, TT</i>                                              | Увеличение адгезии тромбоцитов/<br>Increased platelet adhesion                                                                                                                                         |
| <i>ITGB3</i> , тромбоцитарный рецептор фибриногена/<br><i>ITGB3</i> , platelet fibrinogen receptor      | <i>T1565 C</i>                            | <i>TT</i>                                | <i>TC, CC</i>                                              | Повышенная адгезия клеток, высокое сродство к фибриногену, интенсивная ретракция фибринового сгустка/<br>Increased cell adhesion, high affinity to fibrinogen, intensive retraction of the fibrin clot |
| <i>PAI-1</i> , ингибитор активатора плазминогена/<br><i>PAI-1</i> , plasminogen activator inhibitor     | <i>4G(-675)5G</i>                         | <i>5G/5G</i>                             | <i>5G/4G, 4G/4G</i>                                        | Снижение фибринолитической активности/<br>Decreased fibrinolytic activity                                                                                                                              |

Средний возраст развития ОНМК у пациентов исследуемой группы – 57 лет. Контрольная группа представлена 81 пациентом (мужчин – 64, женщин – 17) без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе: 35 больных раком желудка, 34 – раком легкого, 12 – раком пищевода. Средний возраст в данной подгруппе – 67,5 года.

Исследование проведено в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения генетических полиморфизмов генов системы гемостаза (табл. 1) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применены реагенты «Кардиогенетика Тромбофилия» (ООО «ДНК-Технология», Россия, РУ №ФСР 2010/08414 от 22.11.16). В исследовании использована цельная периферическая венозная кровь. Оценка статистической значимости различий полученных результатов проведена по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Значимые различия в частоте носительства мутаций генов системы гемостаза в сравниваемых группах отмечены в отношении полиморфизма C/T гена *ITGA2*. В исследуемой группе данная

мутация отмечена более чем у половины больных – в 62,5 % (15/24), в контрольной группе – в 19,8 % (16/81), ( $\chi^2=16,259$ ,  $p<0,001$ ). Обладатели гомозиготного по неблагоприятному аллелю генотипа встречались в исследуемой группе в 6 раз чаще по сравнению с группой контроля – в 37,5 % (9/24) и в 6,2 % (5/81) соответственно ( $\chi^2=15,724$ ,  $p<0,001$ ).

Мутация фактора *F5* Лейдена, наиболее часто ассоциирующаяся с инсультами коагулопатия, в исследовании отмечена в 4,2 % случаев (1/24). В контрольной группе мутация в гене *F5* не встречалась ( $\chi^2=3,407$ ,  $p=0,065$ ).

Носители полиморфизма G/A протромбина склонны к более высокому риску не только венозной тромбоэмболии, но и артериального тромбоза. Среди пациентов исследуемой группы частота носительства гетерозиготной мутации в гене *F2* достигла 8,3 % (2/24), тогда как в контрольной группе данная генетическая aberrация не отмечена ни в одном случае ( $\chi^2=6,881$ ,  $p=0,009$ ). Гомозиготы не встречались ни в одной из групп.

У обладателей аллеля A гена *FGB* (фибриноген) отмечается патологически высокое содержание фибриногена в плазме, что определяет развитие атеросклероза и артериального тромбоза. У пациентов исследуемой группы данный полиморфизм отмечался в 1,6 раза чаще (10/24; 41,7 %), чем в

Таблица 2/Table 2

**Частота полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями торакoабдоминальной локализации в исследуемой и контрольной группах**  
**Frequency of polymorphisms of genes of the hemostasis system in patients with thoracoabdominal tumors in the study and control groups**

| Группа/Group                                                                      | <i>F2</i> | <i>F5</i> | <i>F7</i>   | <i>F13</i> | <i>FGB</i> | <i>ITGA2</i> | <i>ITGB3</i> | <i>PAI-1</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| Частота гомозиготного носительства мутации/Frequency of homozygous mutations      |           |           |             |            |            |              |              |              |
| Исследуемая группа/<br>Study group                                                | –         | –         | –           | 1 (4,2 %)  | 1 (4,2 %)  | 9 (37,5 %)   | –            | 5 (20,8 %)   |
| Контрольная группа/<br>Control group                                              | –         | –         | 1 (1,2 %)   | 3 (3,7 %)  | –          | 5 (6,2 %)    | –            | 16 (19,8 %)  |
| <b>p</b>                                                                          | –         | –         | 0,585       | 0,918      | 0,065      | <0,001       | –            | 0,908        |
| Частота гетерозиготного носительства мутации/Frequency of heterozygous mutations  |           |           |             |            |            |              |              |              |
| Исследуемая группа/<br>Study group                                                | 2 (8,3 %) | 1 (4,2 %) | 4 (16,7 %)  | 6 (25 %)   | 9 (37,5 %) | 6 (25 %)     | 7 (29,2 %)   | 12 (50 %)    |
| Контрольная группа/<br>Control group                                              | –         | –         | 14 (17,3 %) | 34 (42 %)  | 21(25,9 %) | 11(13,6 %)   | 10 (12,4 %)  | 39 (48,1 %)  |
| <b>p</b>                                                                          | 0,009     | 0,065     | 0,944       | 0,133      | 0,271      | 0,183        | 0,05         | 0,874        |
| Общая частота носительства полиморфизмов/Total frequency of genetic polymorphisms |           |           |             |            |            |              |              |              |
| Исследуемая группа/<br>Study group                                                | 2 (8,3 %) | 1 (4,2 %) | 4 (16,7 %)  | 7 (29,2 %) | 10(41,7 %) | 15 (62,5 %)  | 7 (29,2 %)   | 17 (70,8 %)  |
| Контрольная группа/<br>Control group                                              | –         | –         | 15(18,5 %)  | 37(45,7 %) | 21(25,9 %) | 16 (19,8 %)  | 10 (12,4 %)  | 55 (67,9 %)  |
| <b>p</b>                                                                          | 0,009     | 0,065     | 0,837       | 0,150      | 0,138      | <0,001       | 0,05         | 0,786        |



контрольной группе (21/81; 25,9 %), ( $\chi^2=2,205$ ,  $p=0,138$ ). Гомозиготное носительство аллеля *A*, связанное с высоким риском поражения крупных сосудов и развитием обширных инфарктов головного мозга, отмечено у 1 пациента (4,2 %) в исследуемой группе, в контрольной группе гомозиготы не выявлены ( $\chi^2=3,407$ ,  $p=0,065$ ).

В исследуемой группе наиболее часто встречался однонуклеотидный полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* – в 70,8 % (17/24) наблюдений. В контрольной группе этот показатель составил 67,9 % (55/81) ( $\chi^2=0,074$ ,  $p=0,786$ ). Гомозиготное носительство мутантного аллеля в исследуемой группе отмечено в 20,8 % (5/24), в контрольной – в 19,8 % (16/81) случаев ( $\chi^2=0,014$ ,  $p=0,908$ ).

Полиморфизм Т/С гена *ITGB3* более чем в 2 раза чаще отмечался в исследуемой группе по сравнению с контрольной – в 29,2 % (7/24) и в 12,4 % (10/81) соответственно ( $\chi^2=3,861$ ,  $p=0,05$ ). В гомозиготной форме носительство данной мутации не выявлено ни в одной из групп.

Полиморфные маркеры *G103T* гена *F13* и *G10976A* гена *F7* ассоциированы с пониженным риском развития тромботических осложнений. У пациентов исследуемой группы полиморфизм G/T гена *F13* встречался в 29,2 % случаев (7/24), что в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе, – 45,7 % (37/81) ( $\chi^2=2,074$ ,  $p=0,150$ ). Гомозиготы в исследуемой группе составили 4,2 % (1/24), в контрольной – 3,7 % (3/81) ( $\chi^2=0,011$ ,  $p=0,918$ ). Наряду с этим в сравниваемых группах мы также не отметили различия в частоте полиморфизма G/A гена *F7* ( $\chi^2=0,043$ ,  $p=0,837$ ).

В исследуемой группе в 91,7 % случаев (22/24) в генотипе отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, что значительно отличается от результатов контрольной группы (53 %), ( $\chi^2=11,685$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 2).

### Обсуждение

Считается, что протромбиновая тромбофилия встречается в 6 % случаев у европеоидов и крайне редко среди лиц азиатского или африканского происхождения. Носители полиморфного маркера *G20210A* гена *F2* протромбина склонны к высокому риску венозных и артериальных тромбозов с развитием ишемических инсультов и ИБС [20]. В конце 1990-х гг. было показано, что носительство генотипа *GA* гена *F2* протромбина увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Данная мутация в зависимости от возраста выявляется у перенесших ишемический инсульт в 1–7,6 % [21]. В нашем исследовании среди пациентов основной группы каждый двенадцатый (8,3 %) являлся носителем полиморфизма G/A гена *F2* ( $\chi^2=6,881$ ,  $p=0,009$ ).

Мутация коагуляционного фактора V (полиморфный маркер *G1691A* гена *F5*) является наиболее распространенной среди нарушений в генотипе, в отношении которых установлена взаимосвязь с инсультами. При анализе работ,

посвященных влиянию фактора *F5* на развитие ОНМК, можно отметить ассоциацию частоты встречаемости данной мутации с возрастом больных, перенесших ишемический инсульт: в исследованиях со средним возрастом пациентов 74 года частота носительства полиморфизма G/A гена *F5* составила 4,1 %, 64 года – 8 %, 39 лет – 14,9 %, 5 лет – 20,2 %. Имеются данные об увеличении риска возникновения инсульта у лиц с этой мутацией в 1,33–3 раза, при этом более высокий риск отмечен у женщин [22–29]. Т. Chiasakul et al. (2019) представили результаты метаанализа, проведенного на основании баз данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library, сформированных к момента создания до 2018 г. включительно [30]. Авторы оценили связь между наследственной тромбофилией по фактору Лейдена, протромбину *FII*, дефициту АТIII, дефициту белков C и S и риском развития ишемического инсульта у взрослых лиц, учитывая данные 68 исследований, в которые в совокупности было включено 11 916 пациентов с ишемическим инсультом и 96 057 здоровых лиц. Относительно группы контроля у пациентов с инсультом значительно чаще встречались полиморфизмы G/A гена *F5* и G/A гена *F2*, дефицит белков C и S. Статистическая значимость не достигнута в отношении дефицита АТIII [30]. В проведенном исследовании частота носительства мутации Лейдена в основной группе не достигла значимой разницы по сравнению с контролем ( $\chi^2=3,407$ ,  $p=0,065$ ).

Данные о влиянии мутаций, кодирующих тромбоцитарные белки, на артериальный тромбоз неоднозначны. Ген *ITGB3* (*GP11A*, тромбоцитарный рецептор фибриногена) кодирует  $\beta 3$ -субъединицу рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецептора фибриногена. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови. В результате замены цитозина на тимидин в позиции 1565 гена *ITGB3* тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации. Считается, что носители данного полиморфизма склонны к повышенному риску тромбоза сосудов головного мозга [31–33]. В проведенном исследовании среди пациентов основной группы достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлены лица с мутантным гетерозиготным генотипом *TC* ( $\chi^2=3,861$ ,  $p=0,05$ ).

Ген *ITGA2* кодирует интегрин альфа-2, известный также как GPIa – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты, и образующий комплексы с тканевыми белками. Одновременно с этим комплекс GPIa и GPIIa служит одним из главных рецепторов коллагена, расположенных на клеточной мембране тромбоцитов и являющихся активатором агрегации тромбоцитов. Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю *T*, в то время как у гомозигот по аллелю *C* наблюдается снижение экспрессии рецепторов [34–37]. В нашем исследовании частота

носительства мутации в гомозиготной форме *TT* и общая суммарная частота структурных нарушений в гене *ITGA2* значимо выше у онкологических больных основной группы, чем у пациентов без ССЗ ( $\chi^2=15,724$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2=16,259$ ,  $p<0,001$  соответственно).

В исследованиях PROCAM и PRIME показано многократное увеличение риска инфаркта головного мозга и миокарда в зависимости от уровня фибриногена [38, 39]. В некоторых исследованиях у пациентов с ишемическим инсультом и инфарктом миокарда продемонстрировано достаточно частое носительство тромбогенного аллеля *A* гена  $\beta$ -фибриногена. Вместе с этим, аллель *A* играет одну из главных ролей в развитии атероматоза. Кроме этого, у обладателей генотипа *AA* атеросклероз крупных артерий встречается чаще, чем в случаях гетерозиготного носительства мутантного аллеля. Также есть данные о повышении в 2,5 раза риска развития множественных лакунарных инфарктов при наличии в генотипе аллеля *A*. По данным литературы, рост уровня фибриногена, в основе которого лежат генетические нарушения, индуцирует тромбообразование прежде всего в артериях малого диаметра. Также установлена связь аллеля *A* с артериальной гипертензией и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. Согласно литературным данным, у носителей мутации в гене *FGB* риск развития инсульта в 2,6 раза выше, чем в общей популяции, и возрастает более чем в 4 раза при артериальной гипертензии [40–42]. В нашем исследовании в основной группе полиморфизм G/A гена *FGB* отмечен в 1,6 раза чаще, чем у больных контрольной группы, но значимых различий между группами не выявлено ( $\chi^2=2,205$ ,  $p=0,138$ ).

В мировой литературе представлены данные о влиянии на развитие ишемического инсульта полиморфного маркера *4G(-675)5G* в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена). P. Wiklund et al. на примере двух популяций показали, что у гомозигот по мутантному аллелю *4G* вероятность ОНМК выше в 1,87 раза в одной из них и в 1,56 раза – в другой, по сравнению с общей популяци-

ей [43]. В китайской популяции с гомозиготным носительством аллеля *4G* связывают повышение риска ишемического инсульта в 1,79 раза [44]. У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм *4G/5G* в гене *PAI-1* встречался наиболее часто как в исследуемой, так и в контрольной группах (70,8 и 67,9 % соответственно). Вместе с этим, ассоциация полиморфного маркера *4G(-675)5G* с развитием ОНМК в нашем исследовании не достигла статистической значимости ( $\chi^2=0,074$ ,  $p=0,786$ ).

Полиморфные маркеры *G10976A* гена *F7* и *G103T* гена *F13* ассоциированы с пониженным риском развития тромботических состояний. В проведенном исследовании разница в частоте встречаемости данных мутаций в исследуемой и контрольной группах была незначительной ( $\chi^2=0,043$ ,  $p=0,837$ ,  $\chi^2=2,074$ ,  $p=0,150$  соответственно).

В литературе значительное место занимает вопрос влияния синергизма прокоагулянтных генов на клиническую реализацию генетически обусловленного тромбоза [12, 45–47]. В проведенном исследовании в 91,7 % случаев среди пациентов основной группы отмечено наличие в генотипе нескольких прокоагулянтных полиморфизмов, в контрольной группе данный показатель составил 53 %, разница в группах статистически достоверна, ( $\chi^2=11,685$ ,  $p<0,001$ ).

### Заключение

По результатам генотипирования факторов, ассоциированных с высоким тромбогенным риском, выявлены значимые различия в частоте полиморфизмов генов системы гемостаза (полиморфный маркер *G20210A* гена *F2*, полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2*, полиморфный маркер *T1565C* гена *ITGB3*) у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний. Роль генетического фактора в развитии ишемического инсульта у онкологических пациентов требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gladson C.L., Scharrer I., Hach V., Beck K.H., Griffin J.H. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1988; 59(1): 18–22.
2. Hach-Wunderle V., Scharrer I. Prävalenz des hereditären Mangels an Antithrombin III, Protein C und Protein S. *Dtsche Med Wochenschr.* 1993; 118: 187–90.
3. Long G.L., Marshall A., Gardner J.C., Naylor S.L. Genes for human vitamin K-dependent plasma proteins C and S are located on chromosomes 2 and 3, respectively. *Somat Cell Mol Genet* 1988; 14: 1: 93–8.
4. Moster M.L. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol.* 2003; 23(1): 63–71. doi: 10.1097/00041327-200303000-00012.
5. Patraccini P., Aiello V., Palazzi P., Calzolari E., Bernardi F. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-q14. *Hum Genet.* 1989; 81(2): 191–2. doi: 10.1007/BF00293902.
6. Tran T.H., Duckert F. Influence of heparin cofactor II (HCII) on the determination of antithrombin III (AT). *Thromb Res.* 1985; 40(4): 571–6. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(85\)90294-4](https://doi.org/10.1016/0049-3848(85)90294-4).

7. Barkagan Z.S. The doctrine of thrombophilia at the present stage. *Konsilium [Concilium]*. 2000; (6): 61–5.
8. den Heijer M., Koster T., Blom H.J., Bos G.M., Briet E., Reitsma P.H., Vandenbroucke J.P., Rosendaal F.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996; 334(12): 759–62. doi: 10.1056/NEJM199603213341203.
9. Labropoulos N. Diagnosis of deep venous thrombosis. *Vascular Surgery Highlights*. Ed. A.H. Davies. Oxford: Health Press Limited, 2004. 45–52.
10. Lu Y., Zhao Y., Liu G., Wang X., Liu Z., Chen B., Hui R. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Thromb Res.* 2002; 106(1): 7–12. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00064-6.
11. Satra M., Samara M., Wozniak G., Tzavara C., Kontos A., Valotassiou V., Vamvakopoulos N.K., Tsougos I., Aleporou-Marinou V., Patrinos G.P., Kollia P., Georgoulas P. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(2): 195–203. doi: 10.2217/

pgs.10.180. Erratum in: Pharmacogenomics. 2011; 12(4): 596. Wosniak, Greta [corrected to Wozniak, Greta].

12. Ye Z., Liu E.H., Higgins J.P., Keavney B.D., Lowe G.D., Collins R., Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006; 367(9511): 651–8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9.

13. Kapustin S.I., Blinov M.N., Kargin V.D., Filanovskaia L.I., Saltykova N.B., Beliazo O.E., Golovina O.G., Shmeleva V.M., Panshina A.M., Papaian L.P. Genetic determinants of hereditary thrombophilia in pathogenesis of venous thrombosis. *Ter Arkh*. 2003; 75(10): 78–80.

14. Heit J.A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013.

15. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. М., 2008. 650 с. [Makatsariya A.D., Vorobev A.V., Bitsadze V.O. Malignant neoplasms, thrombophilia, thrombosis. Moscow, 2008. 650 p. (in Russian)].

16. Borsig L., Wong R., Feramisco J., Nadeau D.R., Varki N.M., Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(6): 3352–7. doi: 10.1073/pnas.061615598.

17. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis*. 1998; 28(S3): 50–60. doi: 10.1159/000022405.

18. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106(1–2): 33–42. doi: 10.1159/000046587.

19. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7(2): 18–25. [Vorobyov A.V. Malignant diseases and thrombosis. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2008; 7(2): 18–25. (in Russian)].

20. Пузова Н.В. Наследственные тромбофилии и инсульт. Журнал неврологии и психиатрии. 2013; (8): 76–80. [Pizova N.V. Hereditary thrombophilia and stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; (8): 76–80. (in Russian)].

21. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Casorelli I., Rossi E., Molinari M., Servidei S., Tonali P.A., Leone G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998; 91(10): 3562–5.

22. Aznar J., Mira Y., Vayá A., Corella D., Ferrando F., Villa P., Estellés A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2004; 91(5): 1031–4. doi: 10.1160/TH03-11-0690.

23. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004; 61(11): 1652–61. doi: 10.1001/archneur.61.11.1652.

24. Catto A., Carter A., Ireland H., Bayston T.A., Philippou H., Barrett J., Lane D.A., Grant P.J. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(6): 783–5. doi: 10.1161/01.atv.15.6.783.

25. Lalouschek W., Aull S., Series W., Zeiler K., Mannhalter C. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood*. 1998; 92(2): 704–5.

26. Mahmoodi B.K., Brouwer J.L., Veeger N.J., van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008; 118(16): 1659–67. doi: 10.1161/circulationaha.108.780759.

27. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N., Brancaccio V., De Lucia D., Grandone E., De Stefano V., Tonali P.A., Di Minno G. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(7): 1751–6. doi: 10.1161/01.atv.19.7.1751.

28. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J., Koopman M.M., van Pampus E.C., Hamulyák K., Prins M.H., Büller H.R., van der Meer J. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol*. 2002; 116(3): 625–31. doi: 10.1046/j.0007-1048.2001.03303.x.

29. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A., Junker R., Koch H.G., Schuierer G., von Eckardstein A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999; 94(11): 3678–82.

30. Chiasakul T., De Jesus E., Tong J., Chen Y., Crowther M., Garcia D., Chai-Adisaksoha P., Messé S.R., Cuker A. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(19). doi: 10.1161/JAHA.119.012877.

31. Bennett J.S., Catella-Lawson F., Rut A.R., Vilaire G., Qi W., Kapoor S.C., Murphy S., FitzGerald G.A. Effect of the PI(A2) alloantigen

on the function of beta(3)-integrins in platelets. *Blood*. 2001; 97(10): 3093–9. doi: 10.1182/blood.v97.10.3093.

32. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(12): 2606–11. doi: 10.1161/01.str.30.12.2606.

33. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W., Pera J., Glodzik-Sobanska L., Szermer P., Malecki M.T., Figlewicz D.A., Szczudlik A. A2 allele of GpIIb gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke*. 2004; 35(7): 1589–93. doi: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d.

34. Furuta K., Nugent D.J., Kunicki T.J. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126(3): 305–9. doi: 10.5858/2002-126-0305-IOPCRP.

35. Kunicki T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(1): 14–20. doi: 10.1161/hq0102.100458.

36. Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L., Zhi J., Chen Z.P., Wang W.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan Med J*. 2014; 31(1): 55–9. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993.

37. Rivera J., Lozano M.L., Navarro-Núñez L., Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica*. 2009; 94(5): 700–11. doi: 10.3324/haematol.2008.003178.

38. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H., Assmann G., van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(1): 54–9. doi: 10.1161/01.atv.14.1.54. Erratum in: *Arterioscler Thromb* 1994; 14(8): 1392.

39. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P., Dos Santos C., Evans A., Luc G., Ferrières J., Juhan-Vague I.; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis*. 2003; 166(1): 103–9. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00309-x.

40. Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А., Мартынов М.Ю., Сердюк И.Е., Парфенов М.Г., Никонова А.А. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 108(4): 91–8. [Gusev E.I., Favorova O.O., Sudomoina M.A., Martynov M.Yu., Serdyuk I.E., Parfyonov M.G., Nikonova A.A. Fibrinogen genes polymorphism in patients with ischemic stroke. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 108(4): 91–8. (in Russian)].

41. Mäkitäinen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J., Mäntylä R., Kunnas T., Laippala P., Ilveskoski E., Kaste M., Karhunen P.J., Erkinjuntti T. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke*. 2003; 34(4): 886–91. doi: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55.

42. Fu Y., Wei X., Ni P.H., Ying Y.Y., Song Y.Y., Chen S.D. [The relationship between the five beta-fibrinogen gene polymorphisms and cerebral infarction]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005; 44(12): 914–7.

43. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N., Eriksson P., Johansson L., Stegmayr B., Hamsten A., Holmberg D., Asplund K. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke*. 2005; 36(8): 1661–5. doi: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24.

44. Xu X., Li J., Sheng W., Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26(1): 48–62. doi: 10.1159/000135653.

45. Agirbasli M., Guney A.I., Ozturhan H.S., Agirbasli D., Ulucan K., Sevinç D., Kirac D., Ryckman K.K., Williams S.M. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18(6): 803–9. doi: 10.1177/1741826711398806.

46. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M., Olivieri O., Sandri M., Friso S., Pizzolo F., Bozzini C., Caruso P.P., Cavallari U., Cheng S., Pignatti P.F., Bernardi F., Corrocher R., Girelli D. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis. *PLoS One*. 2008; 3(2). doi: 10.1371/journal.pone.0001523.

47. Mosley J.D., Van Driest S.L., Larkin E.K., Weeke P.E., Witte J.S., Wells Q.S., Karnes J.H., Guo Y., Bastarache L., Olson L.M., McCarthy C.A., Pacheco J.A., Jarvik G.P., Carrell D.S., Larson E.B., Crosslin D.R., Kullo I.J., Tromp G., Kuivaniemi H., Carey D.J., Ritchie M.D., Denny J.C., Roden D.M. Mechanistic phenotypes: an aggregative phenotyping strategy to identify disease mechanisms using GWAS data. *PLoS One*. 2013; 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0081503.

Поступила/Received 08.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 23.01.2023

Принята к публикации/Accepted 06.02.2023



# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Королёва Анна Анатольевна**, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: anna.korolyova@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-8501-7917.

**Герасимов Сергей Семенович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0833-6452.

**Любченко Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

# ВКЛАД АВТОРОВ

**Королёва Анна Анатольевна**: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи.

**Герасимов Сергей Семенович**: разработка концепции исследования, анализ данных исследования, научное редактирование статьи.

**Любченко Людмила Николаевна**: разработка концепции исследования, анализ данных исследования, научное редактирование статьи.

## Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

# ABOUT THE AUTHORS

**Anna A. Korolyova**, Postgraduate, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: anna.korolyova@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-8501-7917.

**Sergey S. Gerasimov**, MD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0833-6452.

**Liudmila N. Lyubchenko**, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, Moscow P.A. Herten Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

# AUTHOR CONTRIBUTION

**Anna A. Korolyova**: performing molecular genetic research, analysis and statistical processing of the data obtained, writing of the manuscript.

**Sergey S. Gerasimov**: development of the research concept, analysis of research data, scientific editing of the manuscript.

**Lyudmila N. Lyubchenko**: development of the research concept, analysis of research data, scientific editing of the manuscript.

## Funding

*This study required no funding.*

## Conflict of interests

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



Для цитирования: Алифанов В.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Особенности экспрессии белка LIMCH1, связанные с лимфогенным метастазированием при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 74–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-74-81

For citation: Alifanov V.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M. LIMCH1 protein expression associated with lymph node metastasis in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 74–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-74-81

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА LIMCH1, СВЯЗАННЫЕ С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Алифанов, Л.А. Таширева, М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер

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

### Аннотация

Лимфогенное метастазирование не только является вариантом прогрессирования при раке молочной железы, но и связано с развитием гематогенных метастазов. Белок LIMCH1 (LIM And Calponin Homology Domains 1) участвует в мезенхимальном типе миграции вследствие активации немышечного миозина IIA. **Цель исследования** – изучить ассоциацию различных вариантов экспрессии белка LIMCH1 с лимфогенным метастазированием. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование было включено 53 больных с диагнозом инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа. В группу исследования были включены больные со всеми молекулярно-биологическими подтипами (люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный). Средний возраст больных составил  $55,4 \pm 14$  лет. По классификации TNM больные имели стадии T1–3N0–3M0. Предоперационную химиотерапию не проводили. Экспрессия белка LIMCH1 в опухолевых клетках оценивалась иммуногистохимическими методами. Использовались антитела anti-LIMCH1-Prestige (HPA004184, Sigma Aldrich, Germany) и anti-LIMCH1-C-term (SAB2700402, Sigma Aldrich, Germany). **Результаты.** Лимфогенные метастазы чаще развивались в группе больных с наличием экспрессии белка LIMCH1 в опухолевых клетках. Это справедливо для цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по CH домену, но не для субмембранной экспрессии или экспрессии белка LIMCH1, определяемого по LIM домену, вне зависимости от локализации в клетке. Данный феномен не был ассоциирован с морфологической гетерогенностью рака молочной железы. Наиболее неблагоприятным фактором безметастатической выживаемости является сочетание наличия лимфогенных метастазов и цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по CH домену. **Заключение.** Развитие синхронных лимфогенных метастазов при раке молочной железы ассоциировано с наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по CH домену в ткани первичной опухоли.

**Ключевые слова:** LIMCH1, рак молочной железы, лимфогенное метастазирование, инвазия, морфологическая гетерогенность.

## LIMCH1 PROTEIN EXPRESSION ASSOCIATED WITH LYMPH NODE METASTASIS IN BREAST CANCER

V.V. Alifanov, L.A. Tashireva, M.V. Zavyalova, V.M. Perelmuter

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

## Abstract

**Background.** Lymph node metastasis in breast cancer is not only a variant of cancer progression, but is also associated with the development of hematogenous metastases. The LIMCH1 protein is involved in the mesenchymal type of migration due to the activation of non-muscle myosin IIA. **The objective of the study** was to investigate the association of different LIMCH1 protein expression variants with lymph node metastasis. **Material and Methods.** The retrospective study included 53 patients with invasive breast carcinoma of no special type. The study group included all molecular genetic types (luminal A, luminal B, HER2-positive and triple negative). The median age of the patients was  $55.4 \pm 14$  years. According to the TNM classification, patients had stage T1–3N0–3M0 breast cancer. The patients did not receive preoperative chemotherapy. The expression of the LIMCH1 protein in tumor cells was assessed using immunohistochemistry. Anti-LIMCH1-Prestige (HPA004184, Sigma Aldrich, Germany) and anti-LIMCH1-C-term (SAB2700402, Sigma Aldrich, Germany) antibodies were used. **Results.** Lymph node metastases were more frequent in patients with LIMCH1 protein expression in tumor cells. This is true for cytoplasmic expression of the LIMCH1 protein detected by the CH domain, but not for submembrane expression or expression of the LIMCH1 protein detected by the LIM domain, regardless of localization in the cell. This phenomenon was not associated with the morphological heterogeneity of breast cancer. The most unfavorable factor for worse metastasis-free survival is the combination of the presence of lymph node metastases and cytoplasmic expression of the LIMCH1 protein detected by the CH domain. **Conclusion.** The development of synchronous lymph node metastases in breast cancer is associated with the presence of cytoplasmic expression of the LIMCH1 protein detected by the CH domain in the primary tumor tissue.

**Key words:** LIMCH1, breast cancer, lymph node metastasis, invasion, morphological heterogeneity.

## Введение

Метастазирование в лимфатические узлы является вариантом прогрессирования рака молочной железы и фактором, влияющим на развитие гематогенных метастазов. Изучение механизмов развития метастазов является одним из перспективных направлений современной онкологии [1]. Механизмы развития лимфогенных и гематогенных метастазов имеют некоторые различия. Известно, что развитие лимфогенных метастазов происходит преимущественно при коллективном типе миграции опухолевых клеток [2, 3]. Имеются данные о том, что лимфогенное метастазирование происходит с большей эффективностью вследствие более высокой проницаемости стенки лимфатических сосудов относительно стенки кровеносных сосудов [4].

Коллективная миграция представляет собой скоординированное движение группы клеток, которые связаны межклеточными контактами. При коллективном типе миграции клетки-лидеры демонстрируют мезенхимный механизм движения [5]. Отличительной чертой мезенхимального варианта инвазии клеток является формирование субклеточных структур ламеллоподий и филоподий при миграции. На молекулярном уровне такой механизм осуществляется благодаря полимеризации и ветвлению нитей актина [6]. В этих событиях принимает участие множество вспомогательных белков. В последнее время уделяется внимание изучению одного из таких белков – LIMCH1 (LIM And Calponin Homology Domains 1). Белок LIMCH1, регулируя активность немышечного миозина IIА типа, способствует ретроградному току актина в ламеллах, а также повышает прочность фокальных спаек, что характерно для мезенхимального типа

клеточной миграции [7]. В связи с этим представляет интерес изучение ассоциации экспрессии белка LIMCH1 с лимфогенным метастазированием при раке молочной железы.

**Цель исследования** – изучить ассоциацию различных вариантов экспрессии белка LIMCH1 с лимфогенным метастазированием.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 53 больных с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2007 по 2018 г. Средний возраст составил  $55,4 \pm 14$  лет. Диагноз был установлен на основании клинических, морфологических и иммуногистохимических критериев в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2019). В исследуемую группу были включены все молекулярно-биологические подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный). По классификации TNM больные имели стадии T1–3N0–3M0 (табл. 1). Предоперационную химиотерапию не проводили. У всех обследованных лиц было получено добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 7 от 24 мая 2021 г.).

Материалом для исследования служили фрагменты опухоли, полученные на хирургическом этапе лечения. Материал фиксировался в 10 % нейтральном формалине и помещался в парафин. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике.

Таблица 1/Table 1

**Клинико-морфологическая характеристика пациентов**  
**Clinical and morphological parameters of patients**

| Параметр/Parameter                                               | Нет ЛМ/<br>Absence LM | Есть ЛМ/<br>Presence LM   | Общая группа/<br>General group |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Возраст, лет/Age, years                                          |                       |                           |                                |
| <35                                                              | 3,2% (1/31)           | 4,5% (1/22), p=1,0000     | 3,7% (2/53)                    |
| 35–50                                                            | 16,1% (5/31)          | 50% (11/22), p=0,0142     | 30,2% (16/53)                  |
| >50                                                              | 80,6% (25/31)         | 45,5% (10/22), p=0,0172   | 66,1% (35/53)                  |
| Состояние менструальной функции/Menstrual function               |                       |                           |                                |
| Сохранена/In the norm                                            | 29% (9/31)            | 45,5% (10/22), p=0,2557   | 35,8% (19/53)                  |
| Менопауза/Menopause                                              | 71% (22/31)           | 54,5% (12/22), p=0,2557   | 64,2% (34/53)                  |
| Размер первичной опухоли, мм/Tumor size, mm                      |                       |                           |                                |
| <20                                                              | 35,5% (11/31)         | 31,8% (7/22), p=1,0000    | 34% (18/53)                    |
| 20–50                                                            | 64,5% (20/31)         | 68,2% (15/22), p=1,0000   | 66% (35/53)                    |
| Молекулярно-биологический подтип/Molecular type                  |                       |                           |                                |
| Люминальный А/Luminal A                                          | 29% (9/31)            | 22,7% (5/22), p=0,7552    | 26,4% (14/53)                  |
| Люминальный Б/Luminal B                                          | 45,2% (14/31)         | 40,9% (9/22), p=0,7861    | 43,4% (23/53)                  |
| Трижды-негативный/Triple-negative                                | 12,9% (4/31)          | 22,7% (5/22), p=0,4637    | 17% (9/53)                     |
| HER2-позитивный/HER2-positive                                    | 12,9% (4/31)          | 13,6% (3/22), p=1,0000    | 13,2% (7/53)                   |
| Степень злокачественности/Grade                                  |                       |                           |                                |
| 2                                                                | 90,3% (28/31)         | 95,5% (21/22), p=0,6332   | 92,5% (49/53)                  |
| 3                                                                | 9,7% (3/31)           | 4,5% (1/22), p=0,6332     | 7,5% (4/53)                    |
| Т                                                                |                       |                           |                                |
| T1                                                               | 38,7% (12/31)         | 27,3% (6/22), p=0,5570    | 34% (18/53)                    |
| T2                                                               | 58,1% (18/31)         | 50% (11/22), p=0,7881     | 54,7% (29/53)                  |
| T3                                                               | 3,2% (1/31)           | 22,7% (5/22), p=0,0709    | 11,3% (6/53)                   |
| Гематогенные метастазы/Distant metastases                        |                       |                           |                                |
| Наличие/Presence                                                 | 19,4% (6/31)          | 59,1% (13/22), p=0,0041   | 35,8% (19/53)                  |
| Лекарственная терапия/Drug therapy                               |                       |                           |                                |
| Наличие/Presence                                                 | 35,5% (11/31)         | 63,6% (14/22)<br>p=0,0547 | 47,2% (25/53)                  |
| Вариант лекарственной терапии/Type of drug therapy               |                       |                           |                                |
| Химиотерапия/Chemotherapy                                        | 81,8% (9/11)          | 57,1% (8/14), p=0,2167    | 68% (17/25)                    |
| Химиотерапия + таргетная терапия/<br>Chemotherapy+Target therapy | 0% (0/11)             | 7,1% (1/14), p=1,0000     | 4% (1/25)                      |
| Таргетная терапия/Target therapy                                 | 9,1% (1/11)           | 7,1% (1/14), p=1,0000     | 8% (2/25)                      |
| Гормональная терапия/Hormonal therapy                            | 9,1% (1/11)           | 28,6% (4/14), p=0,3406    | 20% (5/25)                     |

Экспрессия белка LIMCH1 в опухолевых клетках оценивалась иммуногистохимическими методами. Использовались антитела anti-LIMCH1-Prestige (1:1000, HPA004184, Sigma Aldrich, Germany) для определения белка LIMCH1 по CH домену и anti-LIMCH1-C-term (1:1000, SAB2700402, Sigma Aldrich, Germany) для определения белка LIMCH1 по LIM домену. Визуализацию проводили с помощью системы детекции EnVision (Dako, Agilent, США). Затем срезы окрашивали гематоксилином и помещали в среду Витрогель (Биовитрум, Россия). Наличие экспрессии белка LIMCH1 в клетках оценивали с помощью световой микроскопии (AxioScope A1, Zeiss, Германия). Опухоли считались позитивными при обнаружении клеток с наличием экспрессии белка LIMCH1. Экспрессия белка LIMCH1 оценивалась в цитоплазме и субмембранно.

Морфологическая гетерогенность инвазивной карциномы неспецифического типа оценивалась путём выявления тубулярных, альвеолярных, солидных, трабекулярных структур и одиночных опухолевых клеток. Тубулярные структуры представлены одним рядом мономорфных опухолевых клеток, образующих замыкающуюся структуру с просветом в центре. Альвеолярные структуры представлены комплексом опухолевых клеток (15–20 штук) округлой или неправильно-округлой формы. К солидным структурам относили поля опухолевых клеток, плотно прилежащих друг к другу (рис. 1). Трабекулярные структуры представлены одним рядом клеток или двумя-тремя рядами параллельно расположенных клеток [8].

Проверка исследуемых параметров на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка.



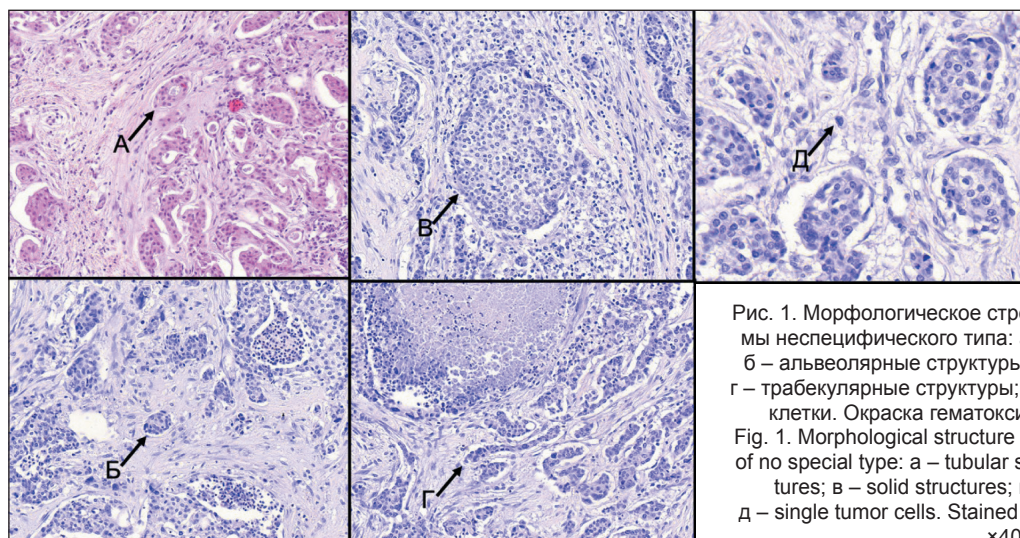


Рис. 1. Морфологическое строение инвазивной карциномы неспецифического типа: а – тубулярные структуры; б – альвеолярные структуры; в – солидные структуры; г – трабекулярные структуры; д – одиночные опухолевые клетки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$   
Fig. 1. Morphological structure of invasive breast carcinoma of no special type: a – tubular structures; б – alveolar structures; в – solid structures; г – trabecular structures; д – single tumor cells. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 400$

Параметры, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью медианы и межквартильного размаха (Me (Q1:Q3)). Различия параметров между двумя независимыми выборками оценивались при помощи критерия Манна–Уитни. Различия частоты встречаемости оценивались при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Исследование влияния независимых переменных на категориальный признак проводили методами однофакторного и многофакторного регрессионного анализа данных. Для оценки выживаемости использовались кривые Каплана–Майера и log-rank критерий. Безметастатической выживаемостью считалось время от начала наблюдения за пациентами до обнаружения гематогенных метастазов или смерти от любой причины. Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

На первом этапе исследования была оценена связь между экспрессией белка LIMCH1 и лимфогенными метастазами (ЛМ) (рис. 2). Показано,

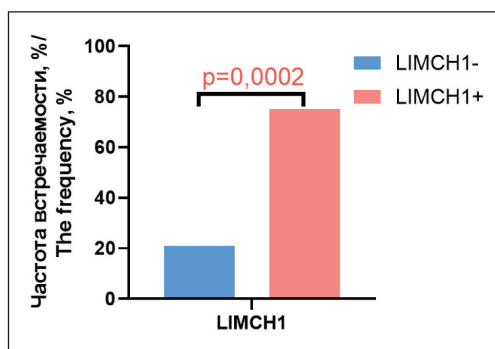


Рис. 2. Частота встречаемости лимфогенных метастазов в группах больных с отсутствием и наличием экспрессии белка LIMCH1 в опухолевых клетках  
Fig. 2. The frequency of occurrence of lymphogenous metastases in groups of patients with the absence and presence of LIMCH1 protein expression in tumor cells

что лимфогенные метастазы чаще развивались в группе больных с экспрессией белка LIMCH1 опухолевыми клетками (75 % (15/20) против 21,2 % (7/33),  $p = 0,0002$ ). Далее оценивалась ассоциация частоты встречаемости лимфогенных метастазов у больных в зависимости от экспрессии белка LIMCH1, определяемого по LIM или Calponin доменам, с учетом локализации в клеточных компартментах (рис. 3).

Лимфогенные метастазы встречались с одинаковой частотой в группах больных с наличием и отсутствием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по LIM домену, – у 39,6 % (19/48) больных в группе без экспрессии и у 60 % (3/5) больных в группе с экспрессией,

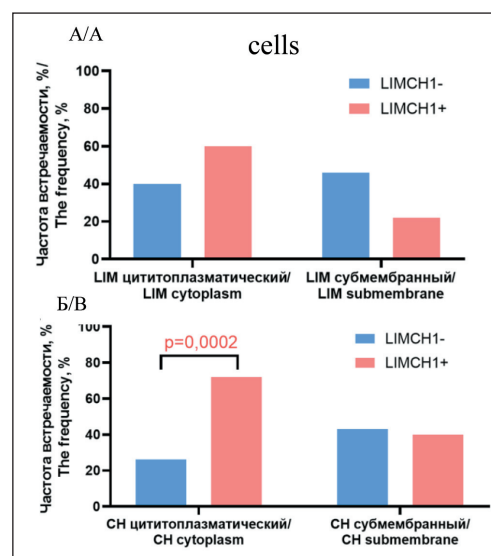


Рис. 3. Частота встречаемости лимфогенных метастазов в группах больных с отсутствием и наличием экспрессии опухолевыми клетками белка LIMCH1, определяемого по LIM (А) и CH (Б) доменам

Fig. 3. The frequency of occurrence of lymphogenous metastases in groups of patients with the absence and presence of expression of LIMCH1 protein detected by LIM (A) and CH (B) domains by tumor cells



Таблица 2/Table 2

**Частота развития лимфогенных метастазов в группах больных с отсутствием и наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену в опухолевых клетках морфологических структур**

**The frequency of development of lymph node metastases in groups of patients with the absence and presence of cytoplasmic expression of the LIMCH1 protein detected by the CH domain in tumor cells of morphological structures**

| Структуры/Structures                               | LIMCH1-       | LIMCH1+                  |
|----------------------------------------------------|---------------|--------------------------|
| Тубулярные/Tubular                                 | 25% (4/16)    | 100% (3/3)<br>p=0,0361   |
| Альвеолярные/Alveolar                              | 27,5% (11/40) | 88,9% (8/9)<br>p=0,0011  |
| Солидные/Solid                                     | 32,4% (12/37) | 63,6% (7/11)<br>p=0,0853 |
| Трабекулярные/Trabecular                           | 29,4% (10/34) | 90% (9/10)<br>p=0,0010   |
| Одиночные опухолевые клетки/<br>Single tumor cells | 32,3% (10/31) | 81,8% (9/11)<br>p=0,0114 |

Таблица 3/Table 3

**Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ риска развития лимфогенного метастазирования**

**Univariate and multivariate analysis of the risk of lymph node metastases**

| Параметр/Parameter                                                                                       | Однофакторный анализ/<br>Univariate analysis |         | Многофакторный анализ/<br>Multivariate analysis |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                          | OR (95% CI)                                  | p-value | OR (95% CI)                                     | p-value |
| Состояние менструальной функции/<br>Menstrual function                                                   | 0,4242<br>(0,1262: 1,4264)                   | 0,1658  | 1,7603<br>(0,2156: 14,3716)                     | 0,5676  |
| Размер первичной опухоли/<br>Tumor size                                                                  | 2,2500<br>(0,5183: 9,7678)                   | 0,2789  | 0,8643<br>(0,1388: 5,3832)                      | 0,8759  |
| АХТ/ACT                                                                                                  | 2,7045<br>(0,8537: 8,5685)                   | 0,0908  | 2,8566<br>(0,4875: 16,7380)                     | 0,2446  |
| Степень злокачественности/<br>Grade                                                                      | 0,5333<br>(0,0507: 5,6108)                   | 0,6006  | 0,1191<br>(0,0041: 3,4327)                      | 0,2446  |
| Экспрессия белка LIMCH1,<br>определяемого по СН домену/<br>Expression of LIMCH1<br>detected by CH domain | 7,5111<br>(2,0884: 27,0144)                  | 0,0020  | 26,6551<br>(2,0451: 347,4329)                   | 0,0122  |

p=0,6382). Схожие результаты были получены при оценке субмембранной экспрессии белка LIMCH1, определяемого по LIM домену. Частота встречаемости лимфогенных метастазов у больных без экспрессии составила 45,5 % (20/44) и 22,2 % (2/9) – в группе больных с экспрессией (p=0,2767).

При оценке частоты лимфогенных метастазов у больных в зависимости от отсутствия и наличия субмембранной экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, различий обнаружено не было – 42,4 % (14/33) и 40 % (8/20) соответственно (p=1,0000). Иная картина наблюдалась при учете цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену. Чаще лимфогенные метастазы обнаруживались в группе больных с наличием экспрессии (72,2 % (13/18)), по сравнению с пациентами, у которых экспрессия белка LIMCH1, определяемого по СН домену, в цитоплазме опухолевых клеток первичной опухоли отсутствовала (25,7 % (9/35), p=0,0026).

Далее была проанализирована ассоциация частоты встречаемости лимфогенных метастазов у больных в зависимости от отсутствия и наличия цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, с учетом морфологической гетерогенности (табл. 2). Ассоциация наличия цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, с большей частотой лимфогенного метастазирования сохраняется при учете морфологической гетерогенности. Вне зависимости от морфологических структур лимфогенные метастазы чаще развивались в группе больных с экспрессией.

Прогностическая значимость цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, оценивалась методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа (табл. 3). Показано, что наличие цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, в опухолевых клетках является независи-

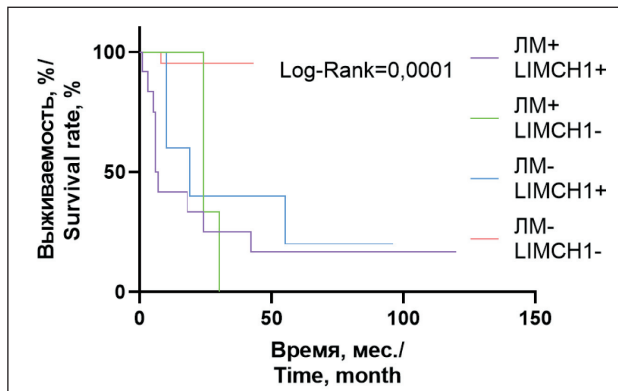


Рис. 4. Кривые безметастатической выживаемости Каплана–Мейера больных раком молочной железы. Кривые были статистически сопоставлены с помощью теста log-rank  
Fig. 4. Curves of non-metastatic survival of Kaplan–Meier patients with breast cancer. The curves were statistically matched using the log-rank test

мым прогностическим признаком высокого риска развития лимфогенных метастазов ( $OR=26,6551$ ,  $p=0,0122$ ).

Была оценена безметастатическая выживаемость в группах больных с различными сочетаниями наличия/отсутствия лимфогенных метастазов и наличия/отсутствия цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену (рис. 4). Наиболее неблагоприятное влияние на безметастатическую выживаемость оказывает сочетание наличия лимфогенных метастазов и цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, медиана выживаемости – 6,5 мес. В группе больных без лимфогенных метастазов и с наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, медиана выживаемости составила 19 мес, в то время как в группе больных с наличием лимфогенных метастазов и без цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, медиана выживаемости 24 мес. Наиболее благоприятный для прогноза безметастатической выживаемости вариант – отсутствие лимфогенных метастазов и цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену. У таких пациентов медиана выживаемости не была достигнута. Безметастатическая выживаемость не различалась в группе больных с наличием лимфогенных метастазов в сочетании с отсутствием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, и в группе с отсутствием лимфогенных метастазов в сочетании с отсутствием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену ( $p=0,1026$ ). Не было обнаружено различий в безметастатической выживаемости между группами больных с отсутствием лимфогенных метастазов в сочетании с наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, и с

наличием лимфогенных метастазов в сочетании с наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену ( $p=0,3222$ ). Наиболее значимые различия в безметастатической выживаемости были между группами больных с наличием лимфогенных метастазов в сочетании с наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, и с отсутствием лимфогенных метастазов в сочетании с отсутствием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену ( $p=0,0073$ ).

### Обсуждение

Лимфогенные метастазы при раке молочной железы, как правило, развиваются синхронно с ростом первичной опухоли и имеют значение для стадирования и прогноза [9]. Механизмы развития ЛМ до конца не изучены. Открытый относительно недавно белок LIMCH1 играет роль в миграции клеток. Однако клинко-прогностическое значение экспрессии белка LIMCH1 при раке молочной железы является недостаточно изученным. Ранее нами было показано, что экспрессия белка LIMCH1 в опухолевых клетках ассоциирована с развитием гематогенных метастазов [10]. Настоящее исследование демонстрирует ассоциацию экспрессии белка LIMCH1 в опухолевых клетках и с лимфогенным метастазированием. Ассоциацию экспрессии белка LIMCH1 как с лимфогенным, так и с гематогенным метастазированием при раке молочной железы можно рассматривать как аргумент в пользу наличия общего звена в механизмах обоих вариантов метастазирования. Вероятно, этим звеном является инвазия, в которой белок LIMCH1 играет ключевую роль.

Результаты свидетельствуют о том, что только цитоплазматическая экспрессия белка LIMCH1, определяемого по СН домену, ассоциирована с лимфогенным метастазированием. По-видимому, это связано с тем, что именно СН домен участвует в активации немышечного миозина IIA благодаря кальций-связывающему центру [7].

Анализ экспрессии белка LIMCH1 в опухолевых клетках различных морфологических структур показал, что морфологическая гетерогенность не влияет на ассоциацию экспрессии белка LIMCH1 с развитием лимфогенных метастазов. Это отличает лимфогенное метастазирование от гематогенного метастазирования, при котором только наличие экспрессии белка LIMCH1 в опухолевых клетках альвеолярных, солидных и трабекулярных структур была ассоциировано с развитием гематогенных метастазов. Не исключено, что это обусловлено большей ролью коллективного типа инвазии при лимфогенном метастазировании и особенностями интравазации в лимфатические сосуды [4].

Заслуживают особого внимания результаты анализа связи лимфогенного метастазирования с безметастатической выживаемостью. Оказалось, что связь с выживаемостью значима при сочетании лимфогенного метастазирования и наличия цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену. В связи с этим сочетание наличия цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену, и наличия лимфогенных метастазов может служить маркером более короткого периода безметастатической выживаемости.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Христин А.А., Сидоров С.В., Сеников С.В. Современная терапия рака молочной железы: от тамоксифена до Т-клеточной инженерии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 109–22. [Shevchenko Yu.A., Kuznetsova M.S., Khristina 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): 109–22. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122.
2. Graziani V., Rodriguez-Hernandez I., Maigues O., Sanz-Moreno V. The amoeboid state as part of the epithelial-to-mesenchymal transition programme. Trends Cell Biol. 2022; 32(3): 228–42. doi: 10.1016/j.tcb.2021.10.004.
3. Wong S.Y., Hynes R.O. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? Cell Cycle. 2006; 5(8): 812–7. doi: 10.4161/cc.5.8.2646.
4. Zavyalova M.V., Denisov E.V., Tashireva L.A., Savelieva O.E., Kaigorodova E.V., Krakhmal N.V., Perelmuter V.M. Intravasation as a Key Step in Cancer Metastasis. Biochemistry (Mosc). 2019; 84(7): 762–72. doi: 10.1134/S0006297919070071.
5. Yang Y., Zheng H., Zhan Y., Fan S. An emerging tumor invasion mechanism about the collective cell migration. Am J Transl Res. 2019; 11(9): 5301–12.

## Заклучение

Развитие синхронных лимфогенных метастазов при раке молочной железы ассоциировано с наличием цитоплазматической экспрессии белка LIMCH1, определяемого по СН домену. Это подчеркивает значимость белка LIMCH1 как вспомогательного белка инвазии опухолевых клеток. Дальнейшее изучение механизмов влияния белка LIMCH1 на инвазию опухолевых клеток может привести к открытию новых универсальных терапевтических подходов, направленных не только на гематогенное, но и на лимфогенное метастазирование.

6. Pearson G.W. Control of Invasion by Epithelial-to-Mesenchymal Transition Programs during Metastasis. J Clin Med. 2019; 8(5): 646. doi: 10.3390/jcm8050646.

7. Lin Y.H., Zhen Y.Y., Chien K.Y., Lee I.C., Lin W.C., Chen M.Y., Pai L.M. LIMCH1 regulates nonmuscle myosin-II activity and suppresses cell migration. Mol Biol Cell. 2017; 28(8): 1054–65. doi: 10.1091/mbc.E15-04-0218.

8. Zavyalova M.V., Denisov E.V., Tashireva L.A., Gerashchenko T.S., Litviakov N.V., Skryabin N.A., Vtorushin S.V., Telegina N.S., Slonimskaya E.M., Cherdynseva N.V., Perelmuter V.M. Phenotypic drift as a cause for intra-tumoral morphological heterogeneity of invasive ductal breast carcinoma not otherwise specified. Biores Open Access. 2013; 2(2): 148–54. doi: 10.1089/biores.2012.0278.

9. Wittekind C. Diagnosis and staging of lymph node metastasis. Recent Results Cancer Res. 2000; 157: 20–8. doi: 10.1007/978-3-642-57151-0\_3.

10. Alifanov V.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M. LIMCH1 as a New Potential Metastasis Predictor in Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2022; 23(11): 3947–52. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.11.3947.

Поступила/Received 25.01.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 06.02.2023

Принята к публикации/Accepted 13.02.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алифанов Владимир Валерьевич**, 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: 7943-5548. Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

**Таширева Любовь Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, 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 (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

**Алифанов Владимир Валерьевич**: набор клинического материала, анализ научной работы; статистическая обработка результатов исследования.

**Таширева Любовь Александровна**: разработка концепции, проекта и дизайна работы, написание черновика статьи.

**Завьялова Марина Викторовна**: набор клинического материала, анализ научной работы; критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Перельмутер Владимир Михайлович**: руководство научной работой; критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Финансирование**

*Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**ABOUT THE AUTHORS**

**Vladimir V. Alifanov**, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

**Lyubov A. Tashireva**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the 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, Professor, Leading Researcher of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

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

**AUTHOR CONTRIBUTION**

**Vladimir V. Alifanov**: data collection and analysis, statistical data analysis.

**Lyubov A. Tashireva**: study conception and design, drafting of the manuscript.

**Marina V. Zavyalova**: data collection and analysis, critical revision with valuable intellectual content.

**Vladimir M. Perelmuter**: research supervision, critical revision with valuable intellectual content.

**Funding**

*The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use “Medical Genomics” of the Tomsk National Research Medical Center.*

**Conflict of interests**

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



Для цитирования: Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Федорос Е.И., Ефремова Н.А., Емельянова Н.В., Блохина М.Л., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Балдуева И.А. Разработка лабораторных моделей *in vitro* иммунного микроокружения опухоли для оценки параметров качества и специфической эффективности дендритно-клеточной вакцины. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 82–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-82-94

For citation: Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Fedoros E.I., Efremova N.A., Emelyanova N.V., Blokhina M.L., Yurova M.N., Tyndyk M.L., Baldueva I.A. Development of *in vitro* laboratory models of the tumor immune microenvironment to evaluate quality parameters and specific efficacy of the dendritic cell vaccine. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 82–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-82-94

## РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНЫХ МОДЕЛЕЙ IN VITRO ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ

Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, Е.И. Федорос, Н.А. Ефремова,  
Н.В. Емельянова, М.Л. Блохина, М.Н. Юрова, М.Л. Тындык, И.А. Балдуева

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: nehaevat151274@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – разработка *in vitro* лабораторных моделей для оценки параметров качества и специфической эффективности дендритно-клеточной вакцины (ДКВ). **Материал и методы.** В исследование включены биологические образцы больных злокачественными новообразованиями, получавших вакцинотерапию на основе аутологичных дендритных клеток (ДК). Для индукции пролиферации антиген-специфических Т-лимфоцитов (n=227) использовали незрелые ДК (n=46) и зрелые ДК (n=56). Для изучения противоопухолевой цитотоксической активности *in vitro* генерированных ЦТЛ (n=18) использовали аутологичные опухолевые клетки меланомы кожи (n=10) или сарком (n=8) пациентов в аналитической системе xCELLigence®. Секрецию цитокинов и цитолитических белков изучали методом мультиплексного анализа, субпопуляционный состав эффекторных Т-лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии. **Результаты.** В работе показано, что зрелые ДК (CD83+CD1a-) отличаются высокой экспрессией молекул, презентующих антиген (HLA-DR) и обеспечивающих миграцию ДК в лимфатические узлы (CCR7), а также костимулирующих молекул CD80 и CD86, по сравнению с незрелыми ДК (CD83-CD1a+). Установлено, что индукция зрелыми ДК стимулирует рост относительного содержания пролиферирующих Т-клеток по сравнению со стимуляцией незрелыми ДК (p<0,001) и специфическим РТА<sup>+</sup> опухолевым лизатом (p<0,001). При изучении цитотоксической активности эффекторных Т-лимфоцитов разработана 2D *in vitro* модель с использованием аналитической системы xCELLigence® и выявлено 2 типа взаимодействия: 1) лабораторная модель № 1 – снижение клеточного индекса (CI) культуры клеток аутологичной опухоли в присутствии активированных эффекторных Т-лимфоцитов; 2) лабораторная модель № 2 – отсутствие изменений CI культуры клеток аутологичной опухоли при ее кокультивировании с активированными эффекторными Т-клетками по сравнению с контролем (72 ч наблюдения). Результаты демонстрируют цитотоксическую активность антиген-специфических Т-лимфоцитов, что обусловлено высоким содержанием терминально-дифференцированных цитотоксических Т-лимфоцитов (TEMRA), ЦТЛ, продуцирующих GrB, и профилем секреции цитокинов. **Заключение.** Разработаны требования к качеству персонализированной аутологичной ДКВ, включающие контроль иммунофенотипических характеристик, проведена оценка функциональной активности Т-лимфоцитов при индукции зрелыми вакцинными ДК. Разработан лабораторный регламент количественной оценки цитотоксической активности антиген-специфических Т-лимфоцитов в отношении аутологичной опухоли с использованием аналитической системы xCELLigence®, что позволит проводить персонализированный мониторинг и может прогнозировать эффективность проводимого лечения ДКВ.

**Ключевые слова:** клеточный продукт, параметры качества, раково-тестикулярные антигены, дендритные клетки, антиген-специфические Т-лимфоциты, лабораторная модель, xCELLigence.

## DEVELOPMENT OF *IN VITRO* LABORATORY MODELS OF THE TUMOR IMMUNE MICROENVIRONMENT TO EVALUATE QUALITY PARAMETERS AND SPECIFIC EFFICACY OF THE DENDRITIC CELL VACCINE

T.L. Nekhaeva, A.B. Danilova, E.I. Fedoros, N.A. Efremova,  
N.V. Emelyanova, M.L. Blokhina, M.N. Yurova, M.L. Tyndyk, I.A. Baldueva

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: nehaevat151274@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study:** development of *in vitro* laboratory models to evaluate quality parameters and specific efficacy of dendritic cell vaccine (DCV). **Material and Methods.** Biological samples of malignant tumor patients treated with autologous dendritic cell vaccine (DC) were included into the study. Immature DCs (n=46) and mature DCs (n=56) were used to induce proliferation of antigen-specific T lymphocytes (n=227). Autologous tumor cells from skin melanoma (n=10) or sarcoma (n=8) patients in the xCELLigence® assay system were used to study the *in vitro* antitumor cytotoxic activity of generated CTLs (n=18). The secretion of cytokines and cytolytic proteins was studied by multiplex analysis. The subpopulation composition of effector T-lymphocytes was determined by flow cytometry. **Results.** We revealed that mature DCs (CD83+CD1a-) had a high expression of antigen presenting molecules (HLA-DR) and those providing migration of DCs into lymph nodes (CCR7) as well as costimulatory molecules CD80 and CD86 as compared to immature DCs (CD83-CD1a+). Induction of mature DCs was found to stimulate an increase in the relative content of proliferating T cells compared with stimulation of immature DCs (p<0.001) and specific PTA+ tumor lysate (p<0.001). When studying cytotoxic activity of effector T-lymphocytes, we developed 2D *in vitro* models using xCELLigence® analytical system and revealed 2 types of interaction: 1) *in vitro* model № 1 – decrease in cell index (CI) of autologous tumor cell culture in the presence of activated effector T lymphocytes; 2) *in vitro* model № 2 – no change in CI of autologous tumor cell culture when co-cultured with activated effector T cells compared to control (72 h observation). The results demonstrated cytotoxic activity of antigen-specific T lymphocytes due to high content of terminally differentiated cytotoxic T lymphocytes (TEMRA), GrB-producing CTLs, and cytokine secretion profile. **Conclusion.** Requirements for the quality of personalized autologous DCs, including control of immunophenotypic characteristics were developed, and functional activity of T-lymphocytes during induction of mature vaccine DCs was evaluated. A laboratory procedure was developed for quantitative assessment of cytotoxic activity of antigen-specific T-lymphocytes against autologous tumor using the xCELLigence® analytical system, thus allowing for personalized monitoring and predicting the effectiveness of DCV treatment.

**Key words:** cell product, quality parameters, cancer testicular antigens, dendritic cells, antigen-specific T-lymphocytes, laboratory model, xCELLigence.

### Введение

Доклинические исследования вакцины на основе аутологичных ДК для лечения больных злокачественными опухолями являются важным этапом разработки клеточных продуктов. В первую очередь разрабатываются концепция и дизайн доклинических исследований клеточного препарата [1, 2]. В настоящее время отмечается явный разрыв между клиникой и биомедицинской наукой. Процесс исследований и разработок новых клеточных препаратов с выходом на клинические исследования, с последующим внедрением в клиническую практику занимает много лет, часто из-за низкой воспроизводимости и применимости доклинических результатов в клинике [3]. Стратегическим решением для преодоления этих препятствий является разработка лабораторных моделей для транс-

ляционных исследований аутологичной вакцины на основе зрелых ДК и обоснования показателей качества клеточного продукта, обеспечивающих безопасность медицинского применения и клиническую эффективность [1, 3, 4].

Процесс производства клеточного препарата на основе аутологичных ДК уникален для каждого пациента. Следовательно, разработка лабораторного регламента получения оптимизированного и стандартизированного клеточного препарата на основе зрелых ДК для обеспечения стабильного качества должна проводиться с учетом функциональных особенностей клеточного продукта [5]. Анализ жизнеспособности и иммунологический фенотип не предоставляют полноценной информации о фактической функциональной активности ДК. Для оценки способности ДК активировать

антиген-специфические Т-лимфоциты и вызывать их пролиферацию долгое время золотым стандартом считался метод смешанной культуры лимфоцитов, однако данный тест не отражал всех аспектов взаимодействия ДК и Т-клеток. Многие разработчики ДКВ используют анализ костимуляции (англ. «COSTIM bioassay») с применением анти-CD3 антител для субоптимальной активации Т-лимфоцитов, который был валидирован для оценки эффективности ДКВ и может использоваться в клинических исследованиях [5, 6].

Анализ COSTIM в основном позволяет определять функцию костимулирующих молекул на ДК, таких как CD54, CD80 и CD86. Учитывая, что пролиферация Т-клеток не коррелирует напрямую с конкретными представленными антигенами, биологическая значимость этого метода требует дальнейшего изучения. Необходимо разработать *in vitro* модель, демонстрирующую, что использование ДК, нагруженных специфическим опухолевым антигеном, приведет к появлению Т-клеток, способных атаковать опухолевые клетки, экспрессирующие конкретный(ые) антиген(ы) [7, 8].

Получение вакцин на основе аутологичных ДК с заданными характеристиками, способных индуцировать противоопухолевый иммунный ответ, требует контроля этих характеристик, а также доклинической оценки противоопухолевой эффективности клеточного продукта. В статье представлены результаты разработки требований к качеству персонализированной аутологичной ДКВ, включающие контроль иммунофенотипических характеристик, проведена адаптация метода оценки функциональной активности Т-лимфоцитов при индукции зрелыми вакцинными ДК, разработан лабораторный регламент получения антиген-специфических Т-лимфоцитов, обладающих противоопухолевой цитотоксической активностью против клеток аутологичной опухоли.

**Цель исследования** – разработка *in vitro* лабораторных моделей для оценки параметров качества и специфической эффективности дендритно-клеточной вакцины (ДКВ).

### Материал и методы

В исследование включены биологические образцы пациентов с диссеминированными формами меланомы кожи или сарком (включая остеогенные саркомы и саркомы мягких тканей), которые получали лечение аутологичной ДКВ на основе РТА<sup>+</sup> в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НМИЦ, от всех пациентов получено информированное согласие.

Специфическую пролиферативную активность Т-лимфоцитов изучали с применением персонализированных клеточных систем, состоящих из клеток-эффекторов в виде мононуклеаров периферической крови (МНПК), выделенных по

стандартной методике (n=227). Для индукции пролиферации антиген-специфических Т-лимфоцитов использовали незрелые ДК (n=46) и зрелые ДК (n=56), нагруженные РТА<sup>+</sup>. С целью изучения противоопухолевой активности цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) были разработаны 2D *in vitro* модели, в которых использовали опухолевые клетки меланомы кожи (n=10) или сарком (n=8) пациентов и генерированные *in vitro* аутологичные ЦТЛ (n=18). Противоопухолевое действие оценивали с использованием аналитической системы xCELLigence®, также изучали секрецию цитокинов и цитолитических белков методом мультиплексного анализа и определяли субпопуляционный состав эффекторных Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии.

Для получения аутологичной вакцины на основе ДК, активированных РТА<sup>+</sup> опухолевым лизатом, использовали адгезионную фракцию моноцитов (CD14<sup>+</sup>), полученную из периферической крови онкологических больных. Для дифференцировки ДК применяли сбалансированную бессывороточную среду «Cell-Gro DC» (CellGenix, Германия) в культуральных флаконах с повышенной адгезией (TPP, Швейцария) при температуре 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> и влажности 98 %. Ростовые факторы и факторы дифференцировки добавляли на 1, 3, 5-й дни культивирования: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, 72 нг/мл) и интерлейкин-4 (IL-4, 20 нг/мл) (CellGenix, Германия). Для нагрузки и специфической активации к незрелым ДК (фенотип CD14-CD1a<sup>+</sup>) на 7-й день культивирования добавляли коктейль предварительно лизированных аллогенных опухолевых клеточных линий с подтвержденной экспрессией высокоиммуногенных РТА<sup>+</sup> (GAGE<sup>+</sup>, MAGE<sup>+</sup>, NY-ESO-1<sup>+</sup>, HAGE<sup>+</sup>). Были использованы клеточные линии 226 AB mel, 283 mel, Mel 311, 515 mel, mel 520 DVA, 685 mel GSN, 686 mel FLA, 860 mel BII, mel 929 SVU; генетическая аутентификация клеточных линий была подтверждена методом STR-анализа (ООО «GORDIZ», Москва). Лизированные опухолевые клетки добавляли к ДК в соотношении 3:1 (патент на изобретение № 2714208 от 13.02.2020), одновременно в культуральные флаконы вносили ростовые факторы: фактор некроза опухоли (TNF-α, 20 нг/мл), IL-4 (20 нг/мл) и GM-CSF (72 нг/мл). Спустя 48 ч получали ДК с фенотипом CD1a-CD83<sup>+</sup>, которые собирали и осаждали центрифугированием.

Незрелые и зрелые ДК оценивали на предмет экспрессии линейноспецифических и дифференцировочных антигенов методом лазерной проточной цитофлуориметрии BD FACSCantoII (BD, США) с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами: CD14-FITC, CD1a-APC, CD83-PE-Cy7, CD80-APC-Cy7, CD86-PerCP-Cy5.5, CD40-PE, HLA-DR-APC-Cy7, CD209-PerCP-Cy5.5, CCR7-BV421) [9, 10].

При оценке индуцированной Т-клеточной пролиферации для окрашивания Т-лимфоцитов применяли флуоресцентный краситель CFSE (5 мкМоль/мл). В качестве индукторов пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов использовали ДК в соотношении 10:1. Относительное содержание пролиферирующих Т-клеток оценивали на 5-й день кокультивирования по разведению флуоресцентной метки методом проточной цитометрии (FACS Canto™ II, BD Biosciences, США) с помощью программного обеспечения BD FACSDiva (версия 8.0.1). Показатель спонтанной пролиферации лимфоцитов, меченных CFSE, использовали в качестве отрицательного контроля.

Культивирование опухолевых клеток проводили в соответствии с методом R.I. Freshney [11] в собственной модификации. Опухолевые образцы, выделенные из операционного материала пациентов, размером не менее 1 см<sup>3</sup>, немедленно доставляли в лабораторию. Для механической дезагрегации образца опухоли использовали одноразовые медиконы (BD Falcon, США) и медимашину (DACO, США). Опухолевые клетки культивировали в пластиковых флаконах (TTP, Швейцария) с использованием CO<sub>2</sub>-инкубатора «Heracel» (Termo Electron LTD GmbH, Германия) в стандартизированных условиях (температура 37 °С, содержание CO<sub>2</sub> 5 %, влажность 100 %). После культивирования в течение не менее 10 пассажей клеточные культуры использовали в исследовании.

Для изучения противоопухолевой активности цитотоксических Т-лимфоцитов использовали автоматический клеточный анализатор xCelligence (ACEA Bioscience Inc., США), оценка проводилась на основании изменения биологического сопротивления (импеданса) на электродах. Аутологичные опухолевые клетки пациентов (клетки-мишени) были иммобилизованы в лунку планшета «E-plate 16» (ACEA Bioscience Inc., США), далее вносили антиген-специфические Т-лимфоциты (клетки-эффекторы), полученные при индукции пролиферации *in vitro* зрелыми аутологичными ДК. Взаимодействие клеток с биосенсорами измеряли с помощью клеточного индекса (CI), который рассчитывали по формуле  $CI = (Rb/Rn)/t$ , где Rb – фоновое значение импеданса в лунке планшета; Rn – значение импеданса в момент времени t, который коррелирует с числом, размером и качеством прикрепления клеток к субстрату. Увеличение CI соответствует пролиферации клеток-мишеней, в то время как снижение представляет собой гибель клеток-мишеней. Сигнал импеданса регистрировали каждые 15 мин, наблюдение продолжали до 96 ч. Математический анализ полученных кривых проводили с использованием углового коэффициента линейной зависимости (Slope) [12]. Производили забор супернатанта клеточных культур до и через 72 ч после добавления Т-клеток для измерения содержания цитокинов.

Количественная оценка продукции цитокинов и цитолитических белков проведена методом мультиплексного анализа Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) с использованием наборов реагентов 8-Plex (Bio-Rad, США) для определения в биологических жидкостях следующих аналитов: интерферон гамма (IFN-γ), GM-CSF, TNF-α, интерлейкины IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 и IL-10.

Субпопуляционный состав пролиферирующих Т-лимфоцитов, индуцированных зрелыми ДК в лабораторных моделях, изучали на проточном цитометре (FACS Canto™ II, BD Bioscience, США), с применением моноклональных антител (BD Bioscience, США), конъюгированных с флуорохромами: CD45RA-PE, CD28-PerCP-Cy™5.5, CD8-PE-Cy7, CD3-APC, CD45-APC-Cy7, CD197-BV421 (CCR7) и программы BD FACSDiva (версия 8.0.1). Для определения антиген-специфической продукции гранзима Б (GrB) цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) проводили внутриклеточное окрашивание клеток моноклональными антителами с использованием соответствующих протоколов фиксации и пермеабиллизации мембран (BD Cytotfix/Cytoperm™).

Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS 19.0 и Microsoft Excel 2010. Для статистической обработки результатов применяли методы описательной статистики, методы непараметрического статистического анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена, для оценки различий между двумя независимыми выборками – U-критерия Манна–Уитни и для связанных выборок – критерия Уилкоксона. Для сравнения медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела–Уоллеса [13].

## Результаты

Для разработки требований к качеству персонализированной вакцины на основе аутологичных ДК нами проведена лабораторная оценка экспрессии линейноспецифических и дифференцировочных антигенов аутологичных ДК, дифференцированных из моноцитов периферической крови. Сравнительное изучение иммунофенотипических особенностей ДК выполнено на разных стадиях созревания. Согласно полученным результатам (табл. 1, рис. 1), показана дифференцировка моноцитов в незрелые ДК, из которых путем дальнейшей нагрузки РТА+ опухолевым лизатом получили зрелые вакцинные ДК. На рис. 2 представлены микрофотографии зрелых вакцинных ДК, нагруженных высокоиммуногенными опухолевыми антигенами.

Для адаптации метода оценки индуцированной Т-клеточной пролиферации нами предварительно было проведено изучение оптимального соотношения клеток-эффекторов (МНПК) и вакцинных ДК разной степени зрелости (10:1), определены условия кокультивирования и сроки максимальной



Таблица 1/ Table 1

Сравнительный анализ иммунофенотипа ДК на разных стадиях созревания  
Comparative analysis of DC immunophenotype at different stages of maturation

| Дифференцировочные/<br>линейноспецифические<br>антигены/<br>Differential/Lineage-specific<br>antigens | ДК незрелые (7-й день) (%)<br>mediana (min-max)/<br>DC immature (Day 7) (%)<br>mediana (min-max) | ДК зрелые (9-й день) (%)<br>mediana<br>(min-max)/<br>DC mature (Day 9) (%)<br>mediana (min-max) | Mann–Whitney Test,<br>уровень значимости (p),<br>достоверность различий/<br>Mann–Whitney Test,<br>significance level (p),<br>significance of differences |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD14 <sup>+</sup>                                                                                     | 0,8 (0–7,1)                                                                                      | 0,35 (0,1–2,3)                                                                                  | p=0,200 (>0,05)                                                                                                                                          |
| CD1a <sup>+</sup>                                                                                     | 48,15 (19,6–65,1)                                                                                | 14,1 (3,3–74,8)                                                                                 | <b>p=0,025</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| CD83 <sup>+</sup>                                                                                     | 57,2 (15,3–98,2)                                                                                 | 91,1 (43,6–99,9)                                                                                | p=0,063 (>0,05)                                                                                                                                          |
| CD1a <sup>+</sup> CD83 <sup>+</sup>                                                                   | 13,4 (0,7–42,2)                                                                                  | 0,35 (0–8,2)                                                                                    | <b>p=0,004</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| CD1a <sup>+</sup> CD83 <sup>+</sup>                                                                   | 19,2 (5,5–61,6)                                                                                  | 13,9 (3,5–73,3)                                                                                 | p=0,200 (>0,05)                                                                                                                                          |
| CD1a <sup>+</sup> CD83 <sup>+</sup>                                                                   | 24,4 (0,8–65,9)                                                                                  | 64,7 (24,2–87,4)                                                                                | <b>p=0,001</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| CD83 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup>                                                                   | 39,45 (2,8–84,5)                                                                                 | 79,4 (40,5–96,8)                                                                                | <b>p=0,042</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| CD83 <sup>+</sup> CD80 <sup>+</sup>                                                                   | 30,45 (12,6–75,0)                                                                                | 70,6 (38,2–92,8)                                                                                | <b>p=0,015</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| CD83 <sup>+</sup> CD209 <sup>+</sup>                                                                  | 70,3 (12,6–91,2)                                                                                 | 77,35 (29,6–92,8)                                                                               | p=0,200 (>0,05)                                                                                                                                          |
| CD209 <sup>+</sup>                                                                                    | 92,4 (83,5–97,2)                                                                                 | 85,0 (31,2–93,3)                                                                                | <b>p=0,033</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| CCR7 <sup>+</sup>                                                                                     | 0,3 (0,1–0,6)                                                                                    | 2,25 (0,3–18,0)                                                                                 | <b>p=0,004</b> (<0,05)                                                                                                                                   |
| HLA DR <sup>+</sup>                                                                                   | 95,3 (83,3–97,3)                                                                                 | 97,5 (79,9–99,4)                                                                                | p=0,120 (>0,05)                                                                                                                                          |

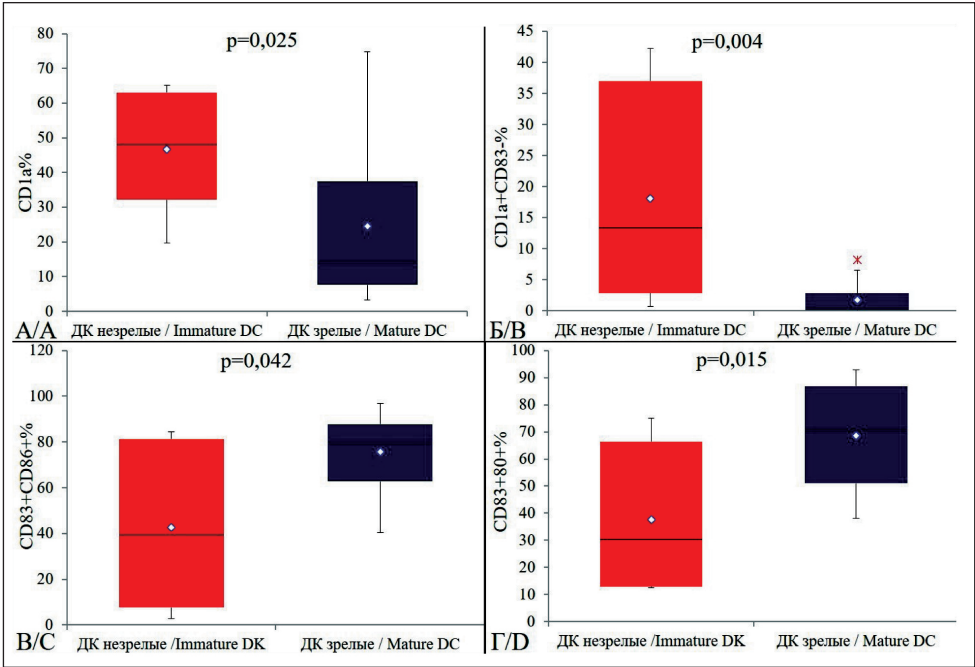


Рис. 1. Иммунофенотип вакцинных ДК на разных стадиях созревания. Степень зрелости ДК определяют по коэкспрессии антигенов CD1a и CD83 (А, Б). Повышение уровня экспрессии костимулирующих молекул CD80, CD86 характерно для зрелых ДК (В, Г). Нижняя и верхняя граница ящика – 25-й и 75-й процентили соответственно; линия внутри ящика – медиана (50-й процентиль); точка в центре ящика – среднее значение показателя. Концы усов – минимум и максимум полученных значений. Использовался критерий Уилкоксона

Fig. 1. Immunophenotype of vaccine DCs at different stages of maturation. The degree of maturity of DCs is determined by the co-expression of CD1a and CD83 antigens (A, B). An increased level of expression of costimulatory molecules CD80, CD86 is characteristic of mature DCs (C, D). Lower and upper box boundaries: 25th and 75th percentiles, respectively, the line inside of the box: median, the point in the center of the box: mean. The whisker ends: the minimum and maximum of observed values. The Wilcoxon Signet Rank Test criterion was used

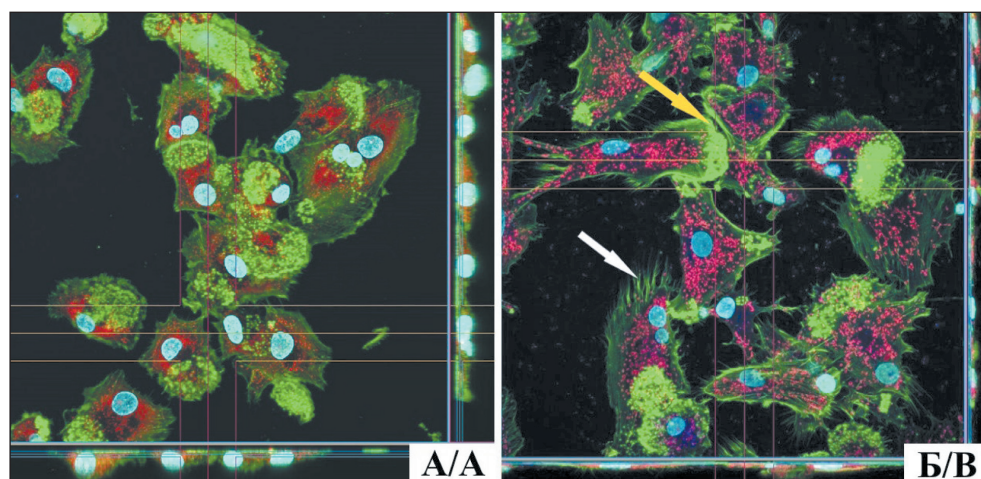


Рис. 2. Дендритные клетки человека в культуре (пациент Д., 36 лет, диагноз плеоморфная рабдомиосаркома), изображение, сопровождаемое сагиттальным и аксиальным срезом монослоя: А – незрелые дендритные клетки; Б – зрелые активированные дендритные клетки, которые характеризуются более вытянутым клеточным телом, наличием многочисленных псевдоподий (белая стрелка) и ламеллоподий (желтая стрелка), увеличением количества лизосом. Конфокальный микроскоп Olympus FV3000 (Япония),  $\times 600$ . ■ – ядра, DAPI; ■ – цитоскелет, актин, Alexa Fluor 488; ■ – митохондрии, Alexa Fluor 555; ■ – лизосомы, Alexa Fluor 647

Fig. 2. Human dendritic cells in culture (patient D., 36 years old, diagnosed with pleomorphic rhabdomyosarcoma), image accompanied by sagittal and axial section of the monolayer. A – immature dendritic cells, B – mature activated dendritic cells characterized by a more elongated cell body, the presence of numerous pseudopodia (white arrow) and lamellipodia (yellow arrow), increased number of lysosomes. Confocal microscope Olympus FV3000 (Japan),  $\times 600$ . ■ – Nuclei, DAPI; ■ – Cytoskeleton, actin, Alexa Fluor 488; ■ – Mitochondria, Alexa Fluor 555; ■ – Lysosomes, Alexa Fluor 647

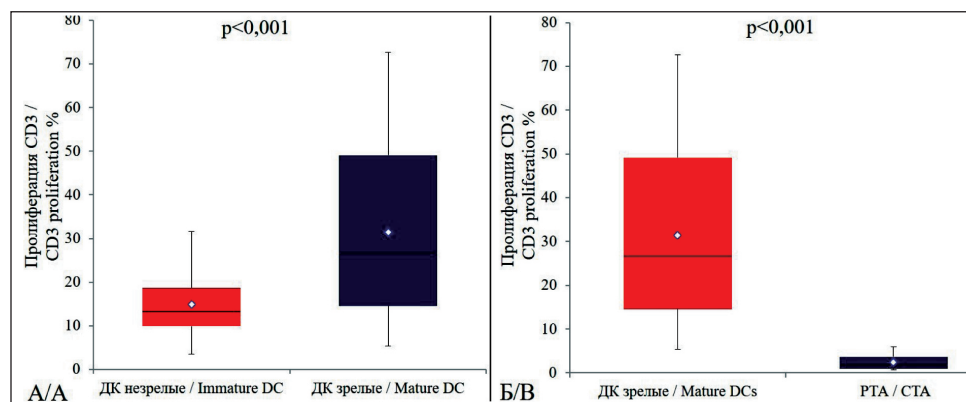


Рис. 3. Сравнительная оценка антигенспецифической пролиферации Т-лимфоцитов в присутствии зрелых вакцинных ДК, нагруженных РТА<sup>+</sup>, и опухолевых антигенов (РТА<sup>+</sup>) (А), незрелых и зрелых вакцинных ДК, нагруженных РТА<sup>+</sup> (Б) из банка биологических образцов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Нижняя и верхняя граница ящика – 25-й и 75-й процентили соответственно; линия внутри ящика – медиана (50-й процентиль); точка в центре ящика – среднее значение показателя. Концы усов – минимум и максимум полученных значений. Использовался критерий Уилкоксона

Fig. 3. Comparative evaluation of antigen-specific proliferation of T-lymphocytes in the presence of mature vaccine DCs loaded with CTA<sup>+</sup> and tumor antigens (CTA<sup>+</sup>) (A), immature and mature vaccine DCs loaded with CTA<sup>+</sup> (B) from the biological sample bank of the N.N. Petrov Research Center for Oncology. Lower and upper box boundaries: 25th and 75th percentiles, respectively, the line inside of the box: median, the point in the center of the box: mean. The whisker ends: the minimum and maximum of observed values. The Wilcoxon Signet Rank Test criterion was used

пролиферативной активности Т-лимфоцитов (5-й день) [14]. Разработку метода контроля качества клеточного продукта на основе ДК по увеличению относительного содержания пролиферирующих Т-клеток *in vitro* проводили в присутствии незрелых и зрелых вакцинных ДК. Как было показано, зрелые ДК (CD83+CD1a-) отличаются высокой экспрессией молекул, презентующих антиген (HLA-DR) и обеспечивающих миграцию ДК в лимфатические узлы (CCR7), а также костимули-

рующих молекул CD80 и CD86, по сравнению с незрелыми ДК (CD83-CD1a+). Индукция зрелыми ДК стимулирует статистически значимое повышение относительного содержания пролиферирующих Т-лимфоцитов (медиана 26,7 %, min-max – 5,4–72,6 %) по сравнению со стимуляцией незрелыми ДК (медиана 13,3 %, min-max – 3,5–31,6 %, рис. 3А) ( $p < 0,001$ ) и стимуляцией специфическим РТА<sup>+</sup> опухолевым лизатом (медиана 1,75 %, min-max – 0,7–6,0 %, рис. 3Б) ( $p < 0,001$ ).

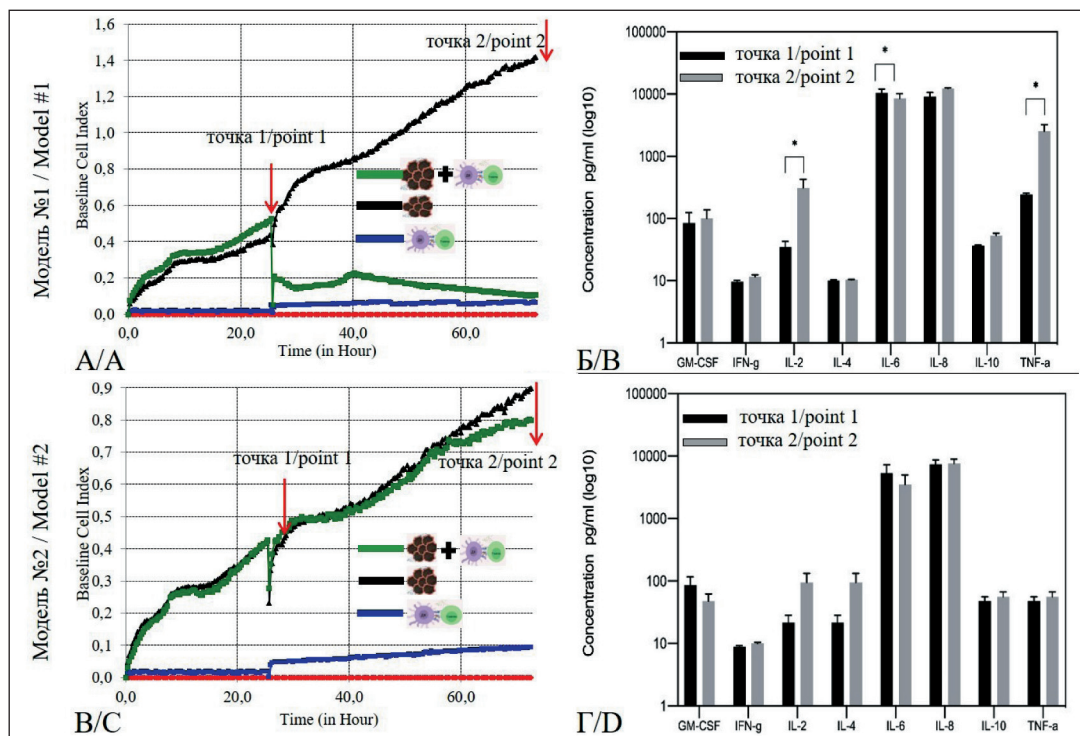


Рис. 4. Изучение специфической цитотоксической активности эффекторных Т-лимфоцитов *in vitro*, генерированных в присутствии вакцинных ДК, в отношении аутологичной опухолевой культуры, при соотношении эффектор/мишень 10:1. Черная кривая показывает естественный рост опухолевых клеток (контроль), зеленая кривая демонстрирует изменение пролиферативной активности опухолевых клеток при добавлении эффекторных Т-лимфоцитов (модель № 1 (А), модель № 2 (В)). Сравнительный анализ секреции цитокинов и растворимых медиаторов супернатанта клеточных культур до (точка 1) и после (точка 2) добавления эффекторных Т-лимфоцитов в модели № 1 (Б), модели № 2 (Г).

Примечание: \* – уровень значимости соответствует  $p < 0,050$ , использовался Н-критерий Краскела–Уоллеса

Fig. 4. Study of specific cytotoxic activity of effector T-lymphocytes *in vitro* – generated in the presence of vaccine DCs against autologous tumor culture, at an effector/target ratio of 10:1. The black curve shows the natural growth of tumor cells (control), the green curve demonstrates the change in proliferative activity of tumor cells with the addition of effector T lymphocytes (model № 1 (A), model № 2 (B)). Comparative analysis of cytokine and soluble mediator secretion of cell culture supernatant before (point 1) and after (point 2) addition of effector T-lymphocytes in model № 1 (B), model № 2 (D).

Note: \* – significance level corresponds to  $p < 0.050$ , Kraskel–Wallace H-criterion was used

Для динамического мониторинга специфической цитотоксической активности эффекторных Т-клеток использовали разработанную 2D *in vitro* модель с оценкой с помощью аналитической системы xCELLigence®. Аутологичные опухолевые клетки кокультивировали с генерированными *in vitro* Т-лимфоцитами, выделенными из периферической крови 18 пациентов с меланомой кожи ( $n=10$ ) или саркомой ( $n=8$ ), которые получали лечение ДКВ.

Прикрепление клеток аутологичной опухоли и их непрерывный рост были зарегистрированы только в лунках с опухолевыми клетками (черная линия – рис. 4А, В), в то время как клетки-эффекторы не генерируют устойчивый сигнал импеданса (синяя линия – рис. 4А, В). Однако при добавлении *in vitro* генерированных эффекторных Т-лимфоцитов было выявлено 2 типа взаимодействия с аутологичными опухолевыми клетками: 1) лабораторная модель № 1 – снижение клеточного индекса (CI) культуры клеток аутологичной опухоли под влиянием активированных эффекторных Т-лимфоцитов по сравнению с контролем было выявлено у 7 паци-

ентов (зеленая линия – рис. 4А), среднее изменение углового коэффициента Slope за 72 ч наблюдения – 81 %; 2) лабораторная модель № 2 – отсутствие изменений CI культуры клеток аутологичной опухоли при ее кокультивировании с активированными клетками-эффекторами по сравнению с контролем (зеленая линия – рис. 4В), у 11 пациентов среднее изменение параметра Slope за 72 ч наблюдения равно 10 %.

Для изучения специфической цитотоксической активности *in vitro* генерированных эффекторных Т-лимфоцитов в разработанных лабораторных моделях провели сравнительный анализ секреции восьми цитокинов и растворимых медиаторов супернатанта клеточных культур (рис. 4Б, Г).

В результате анализа фенотипа антиген-специфических Т-лимфоцитов, пролиферирующих *in vitro* в присутствии вакцинных ДК в изучаемых лабораторных моделях, выделены основные субпопуляции Т-клеток: наивные ЦТЛ, ЦТЛ центральной памяти, терминально-дифференцированные цитотоксические Т-лимфоциты (TEMRA), ЦТЛ, продуцирующие GrB. В качестве показателя ци-



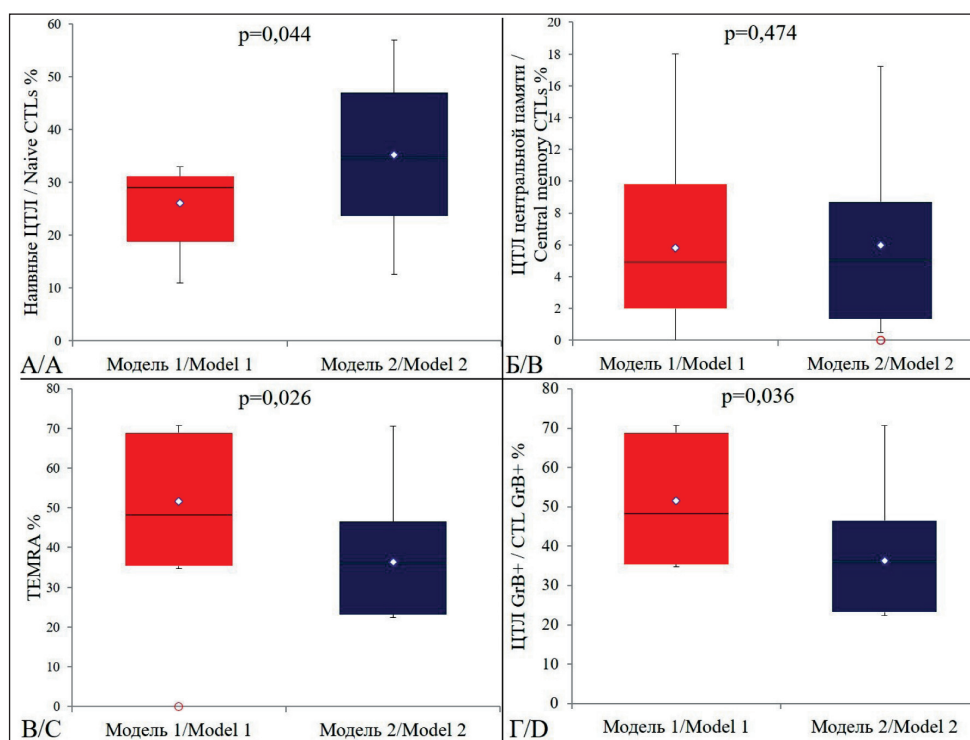


Рис. 5. Сравнительный анализ субпопуляционного состава антигенспецифических Т-лимфоцитов *in vitro*, пролиферирующих в присутствии вакцинных ДК, активированных РТА+ в экспериментальных моделях. Исследуемые субпопуляции: наивные ЦТЛ – CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-CD62L+CCR7+CD27+ (А); ЦТЛ центральной памяти – CD3+CD8+CD45RA-CD45RO+CD62L+CCR7+CD27+ (Б); терминально-дифференцированные цитотоксические Т-лимфоциты (TEMRA) – CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-CD62L-CCR7-CD27- (В); ЦТЛ продуцирующие гранзим Б – CD3+CD8+GrB+ (Г). Нижняя и верхняя граница ящика – 25-й и 75-й процентиля соответственно; линия внутри ящика – медиана (50-й процентиль); точка в центре ящика – среднее значение показателя. Концы усов – минимум и максимум полученных значений. Использовался U-критерий Манна-Уитни

Fig. 5. Comparative analysis of subpopulation composition of antigen-specific T lymphocytes *in vitro* – proliferating in the presence of vaccine DCs activated by CTA+ in experimental models. Subpopulations studied: naive CTLs – CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-CD62L+CCR7+CD27+ (A); central memory CTLs – CD3+CD8+CD45RA-CD45RO+CD62L+CCR7+CD27+ (B); terminal differential cytotoxic T lymphocytes (TEMRA) – CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-CD62L-CCR7-CD27- (C); granzyme B-producing CTLs – CD3+CD8+GrB+ (D). Lower and upper box boundaries: 25th and 75th percentiles, respectively, the line inside of the box: median, the point in the center of the box: mean. The whisker ends: the minimum and maximum of observed values. Mann–Whitney U-test was used

тотоксического потенциала использовали метод внутриклеточного окрашивания GrB. Результаты сравнительного анализа иммунофенотипа эффекторных CD8+ Т-клеток представлены на рис. 5.

### Обсуждение

Согласно многочисленным публикациям, посвященным анализу протоколов получения зрелых ДК для клинического применения, для созревания ДК характерен ряд морфологических, фенотипических и функциональных изменений, оно сопровождается потерей адгезивных молекулярных структур и реорганизацией цитоскелета, при этом показано увеличение подвижности ДК [15]. В организме в процессе активации ДК происходит их миграция в дренирующие лимфатические узлы. В это время клетки претерпевают транскрипционные изменения, в результате чего снижается их способность к эндоцитозу и повышается экспрессия маркера CD83, костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40) и белков, задействованных в презентации антигена (таких как HLA-DR). Кроме того, вместо

хемокиновых рецепторов CCR1 и CCR5 наблюдается экспрессия рецепторов CCR7 [16].

Нами проведено сравнительное изучение особенностей ДК на разных стадиях созревания (7-й день культивирования – незрелые ДК, 9-й день – зрелые ДК). Полученные результаты свидетельствуют о связи дифференцировки моноцитов в незрелые ДК с утратой маркера CD14 (медиана 0,8 %, min-max – 0–7,1 %) и появлением поверхностной молекулы CD1a (медиана 48,1 %, min-max – 19,6–65,1 %). Для зрелых ДК характерны снижение экспрессии CD1a (медиана 14,1 %, min-max – 3,3–74,8 %), высокий уровень экспрессии молекулы CD83 (медиана 91,1 %, min-max – 043,6–99,9 %), усиление экспрессии молекул костимуляции CD80 с 30,45 % (min-max – 12,6–75,0 %) до 70,6 % (min-max – 38,2–92,8 %) (p=0,015) и CD86 с 39,45 % (min-max – 2,8–84,5 %) до 79,4 % (min-max – 40,5–96,8 %) (p=0,042). Высокий уровень экспрессии на мембране ДК поверхностных белков, обеспечивающих презентацию антигена (HLA-DR), в изучаемые сроки культивирования также является



признаком созревания ДК. Анализ полученных результатов продемонстрировал снижение содержания в культуре незрелых CD1a+CD83-ДК с 13,4 до 0,35 % ( $p=0,004$ ) и увеличение количества зрелых CD1a-CD83+ ДК с 24,4 до 64,75 % ( $p=0,001$ ) к 9-му дню культивирования. Присутствие молекулы DC-SIGN (CD209) на поверхности ДК CD209+CD83+ способствует активному эндоцитозу, а также участию в процессах сосудистого роллинга и их миграции из кровотока в ткани. Учитывая, что от степени зрелости ДК напрямую зависят стабильность и продолжительность контактов между этими клетками и наивными Т-лимфоцитами, что обеспечивает формирование иммунных синапсов, нами разработан лабораторный метод оценки качества препарата ДК, основанный на определении иммунофенотипических характеристик незрелых и зрелых РТА+ вакцинных ДК методом проточной цитометрии.

В работе Y. Tai et al. [17] показано, что клональная экспансия лимфоцитов после их стимуляции зрелыми ДК является основным параметром, который используется при проведении контроля качества и при оценке эффективности противоопухолевых клеточных вакцин. В нашем исследовании была проведена оценка специфичности пролиферации Т-лимфоцитов в присутствии вакцинных ДК разной степени зрелости и показано, что стимуляция только зрелыми ДК способствует формированию клона антиген-специфических Т-клеток в отличие от индукции незрелыми ДК или РТА+ опухолевым лизатом. В других работах также было показано, что взаимодействие с незрелыми ДК приводит к анергии Т-лимфоцитов [18], препятствует активации ЦТЛ и способствует прогрессированию опухоли [19]. Для проведения контроля качества и мониторинга эффективности противоопухолевых клеточных вакцин нами адаптирована методика оценки функциональной активности Т-лимфоцитов при стимуляции зрелыми антиген-специфическими ДК.

В настоящее время для оценки противоопухолевого эффекта ДКВ *in vitro* разрабатываются многокомпонентные (гетеротипические) модели, включающие помимо опухолевых клеток эффекторных Т-лимфоцитов [20,21]. В работе P.V. Pham et al. [22] зрелые ДК, нагруженные лизатом стволовых клеток РМЖ, инкубировали с Т-лимфоцитами, а затем добавляли эту клеточную суспензию к моноклональным опухолевым клеткам. Для оценки цитотоксического эффекта праймированных лимфоцитов использовали анализатор xCELLigence, измеряя снижение пролиферации клеток РМЖ в режиме реального времени.

В разработанной нами лабораторной модели с использованием аналитической системы xCELLigence® для изучения специфической цитотоксической активности эффекторных Т-лимфоцитов был проведен сравнительный ана-

лиз секреции восьми цитокинов и растворимых медиаторов супернатанта клеточных культур. Было установлено, что увеличилось содержание цитокинов, которые опосредуют и поддерживают разрушение клеток-мишеней IL-2 с 35,1 до 312,4 пг/мл ( $p<0,001$ ); TNF- $\alpha$  – с 246,4 до 2525,0 пг/мл ( $p<0,001$ ) через 48 ч после добавления клеток-эффекторов в лабораторной модели № 1 не менее чем в 10 раз. Кроме того, данная модель характеризуется увеличением продукции GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-10, но уровня статистической значимости не достигнуто. Особенностью секреции цитокинов в лабораторной модели № 2 является низкое содержание IL-6 как до внесения клеток-эффекторов, так и через 48 ч инкубации (5395,0 и 3505,0 пг/мл соответственно,  $p=0,200$ ), по сравнению с моделью № 1 ( $p=0,027$ ), где отмечены более высокие концентрации IL-6 до и после внесения активированных ЦТЛ (10560,0 и 8561,0 пг/мл,  $p=0,038$ ), отсутствие роста TNF- $\alpha$  при добавлении эффекторных Т-лимфоцитов и изначально высокий уровень IL-10.

В литературе также имеются противоречивые данные о том, что IL-6 в опухолевом микроокружении способствует как дифференцировке иммуносупрессивных опухоль-ассоциированных макрофагов, миелоидных супрессорных клеток [23, 24], толерогенных ДК [25], так и дифференцировке, активации и пролиферации Т-лимфоцитов [24, 26]. IL-10 описан как мощный иммуносупрессивный фактор, способствующий привлечению в опухоль Treg и подавлению NK-клеток [27, 28], а также дифференцировке макрофагов в M2 [29, 30] и приобретению ДК толерогенного фенотипа [25, 31]. Таким образом, определение поляризации иммунного микроокружения в направлении противоопухолевого фенотипа тесно связано с определенным профилем секреции цитокинов.

Присутствие эффекторных клеток в опухолевом очаге, их локализация и отсутствие иммуносупрессивных клеток связаны с реализацией противоопухолевого иммунного ответа [32]. Антиген-специфические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты являются важнейшим медиатором клеточного иммунного ответа благодаря их способности разрушать опухолевые клетки, поэтому цитотоксический потенциал клеток-эффекторов является важным параметром для обеспечения эффективности ДКВ и требует разработки методов оценки качества клеточного препарата. Проведенный нами сравнительный анализ субпопуляционного состава антиген-специфических Т-лимфоцитов, пролиферирующих *in vitro* в присутствии вакцинных ДК, подтверждает существенный сдвиг в лабораторной модели №1 в сторону сокращения количества наивных ЦТЛ CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-CD62L+CCR7+CD27+ менее 29 % ( $p=0,044$ ) и увеличение процентного содержания цитотоксических эффекторных Т-лимфоцитов CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-CD62L-CCR7-

CD27- (TEMRA) более 45,8 % ( $p=0,026$ ) относительно аналогичных показателей в модели № 2, что говорит о наличии выраженного активационного процесса в пуле ЦТЛ. Эффекторные CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты реализуют свою функцию с помощью цитолитических белков, содержащихся в литических гранулах [33]. Большую часть этих белков составляют гранзимы – сериновые протеазы, способные активировать каспазы и индуцировать апоптоз, и перфорины – белки, формирующие каналы в плазматической мембране и способствующие проникновению гранзимов внутрь клетки-мишени [34]. Определение экспрессии гранзима В в ответ на взаимодействие с антигеном позволяет напрямую оценить количество антиген-специфичных ЦТЛ. В нашей работе цитотоксическую способность РТА<sup>+</sup> специфических Т-лимфоцитов в отношении аутологичной опухоли в лабораторной модели № 1 демонстрирует высокое содержание CD3+CD8+GrB<sup>+</sup> клеток (до 41,9 %) по сравнению с низким содержанием подобных клеток в лабораторной модели № 2 – 28,6 % ( $p=0,036$ ). При этом существенных различий в количестве ЦТЛ центральной памяти CD3+CD8+CD45RA-CD45RO+CD62L+CCR7+CD27<sup>+</sup> не обнаружено.

Таким образом, ДК выполняют функции профессиональных АПК: захватывают опухолевые антигены, дифференцируются в зрелые ДК, мигрируют в лимфатические узлы и презентуют антигены в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости Т-лимфоцитам, одновременно экспрессируя костимулирующие молекулы и секретируя цитокины. В результате происходит индукция противоопухолевого антиген-специфического клеточного иммунного ответа и элиминация опухолевых клеток. Однако компоненты опухолевого микроокружения активно влияют на эти процессы, препятствуя созреванию и миграции ДК, способствуя формированию толерогенного фенотипа этих клеток. Изучение клеточных и молекулярных ком-

понентов иммунного микроокружения опухоли *in vitro* необходимо для оценки параметров качества и специфической эффективности ДКВ.

### Заключение

Проведена разработка *in vitro* лабораторных моделей для оценки параметров качества и специфической эффективности ДКВ:

1. Разработан лабораторный регламент оценки параметров качества вакцинных ДК, основанный на контроле иммунофенотипических характеристик. Показано, что зрелые ДК (CD83+CD1a-) отличаются высокой экспрессией молекул, презентующих антиген (HLA-DR) и обеспечивающих миграцию ДК в лимфатические узлы (CCR7), а также высоким уровнем костимулирующих молекул CD80 и CD86 по сравнению с незрелыми ДК (CD83-CD1a+).

2. Установлено, что индукция зрелыми ДК стимулирует статистически значимое повышение относительного содержания пролиферирующих Т-лимфоцитов по сравнению с активацией клеток-эффекторов незрелыми ДК ( $p<0,001$ ) и стимуляцией специфическим РТА<sup>+</sup> опухолевым лизатом ( $p<0,001$ ). Для контроля качества противоопухолевых клеточных вакцин, а также для мониторинга их эффективности проведена адаптация метода оценки функциональной активности Т-лимфоцитов при индукции зрелыми антиген-специфическими ДК.

3. Использование аналитической системы xCELLigence® эффективно для количественного анализа цитотоксической активности Т-лимфоцитов в отношении аутологичной опухоли и обусловлено увеличением ЦТЛ, продуцирующих GrB ( $p=0,044$ ), TEMRA ( $p=0,026$ ), секреции цитокинов IL-2 ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p<0,001$ ). Разработанная лабораторная модель позволяет проводить персонализированный мониторинг и может прогнозировать эффективность проводимого лечения ДКВ.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Чапленко А.А., Меркулов В.А. Дизайн доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов: особенности, ключевые принципы и требования. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(3): 133–44. [Melnikova E.V., Merkulova O.V., Chaplenko A.A., Merkulov V.A. Design of preclinical studies of biomedical cell products: characteristics, key principles and requirements. BIOproducts. Prevention, diagnosis, treatment. 2017; 17(3): 133–44. (in Russian)].
2. Тихомирова А.В., Горячев Д.В., Меркулов В.А., Лыскова И.В., Губенко А.И., Зебрев А.И., Соловьева А.П., Ромодановский Д.П., Мельникова Д.В. Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018; 8(1): 23–35. [Tikhomirova A.V., Goryachev D.V., Merkulov V.A., Lysikova I.V., Gubenko A.I., Zebrev A.I., Solovieva A.P., Romodanovsky D.P., Melnikova E.V. Preclinical and clinical aspects of the development of biomedical cell products. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2018; 8(1): 23–35. (in Russian)]. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35.
3. Seyhan A.A. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide – identification of problems and overcoming obstacles. Transl Med Comm. 2019; 4(1). doi: 10.1186/s41231-019-0050-7.
4. Avdonkina N.A., Danilova A.B., Misyurin V.A., Prosekina E.A., Girdyuk D.V., Emelyanova N.V., Nekhaeva T.L., Gafton G.I., Baldueva I.A. Biological features of tissue and bone sarcomas investigated using an *in vitro* model of clonal selection. Pathology Res Pract. 2021 Jan; 217: 153214. doi: 10.1016/j.prp.2020.153214.
5. de Wolf C., van de Bovenkamp M., Hoefnagel M. Regulatory perspective on *in vitro* potency assays for human dendritic cells used in anti-tumor immunotherapy. Cytotherapy. 2018; 20(11): 1289–308. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.07.006.
6. Buchholz M., Knauer J., Lehmann J., Hass M., Gargosky S. Qualification of the COSTIM assay to determine potency and use in clinical trials. Cytotherapy. 2013; 15(4). doi: 10.1016/j.jcyt.2013.01.197.
7. Lamano J.B., Ampie L., Choy W., Kesavabhotla K., DiDomenico J.D., Oyon D.E., Parsa A.T., Bloch O. Immunomonitoring in glioma immunotherapy: current status and future perspectives. J Neurooncol. 2016; 127(1): 1–13. doi: 10.1007/s11060-015-2018-4.
8. Park Y.S., Shin C., Hwang H.S., Zenke M., Han D.W., Kang Y.S., Ko K., Do Y., Ko K. *In vitro* generation of functional dendritic cells differentiated from CD34 negative cells isolated from human umbilical cord blood. Cell Biol Int. 2015; 39(9): 1080–6. doi: 10.1002/cbin.10490.
9. Hexaeva T.L. Оптимизация аутологичных дендритно-клеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 52–6. [Nehaeva T.L. Autologous dendritic cell vaccine optimization for therapy of patients with disseminated malignant neoplasms. Siberian Journal of Oncology. 2013; 3: 52–6. (in Russian)].

10. Балдueva И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Авдонкина Н.А., Емельянова Н.В., Беляев А.М. Клеточный продукт для нагрузки и активации дендритных клеток человека. Патент РФ № 2714208. Опубли. 13.02.2020. [Baldueva I.A., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Avdonkina N.A., Emelyanova N.V., Belyaev A.M. Cellular product for loading and activating human dendritic cells. RF patent No. 2714208. Publ. 02/13/2020. (in Russian)].
11. Freshney R.I. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications. John Wiley and Sons, 2015. 736 p.
12. Chiu C.H., Lei K.F., Yeh W.L., Chen P., Chan Y.S., Hsu K.Y., Chen A.C. Comparison between xCELLigence biosensor technology and conventional cell culture system for real-time monitoring human tenocytes proliferation and drugs cytotoxicity screening. J Orthop Surg Res. 2017; 12(1): 149. doi: 10.1186/s13018-017-0652-6.
13. Lewis D.M., Park K.M., Tang V., Xu Y., Pak K., Eisinger-Mathason T.S., Simon M.C., Gerech S. Intratumoral oxygen gradients mediate sarcoma cell invasion. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(33): 9292–7. doi: 10.1073/pnas.1605317113.
14. Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Осипчук А.В., Блохина М.Л., Семёнов А.Л., Скачкова О.В., Данилова А.Б., Новик А.В., Авдонкина Н.А., Просекина Е.А., Пипиа Н.П., Зозуля А.Ю., Водолажский Д.И., Балдueva И.А. Адаптация метода оценки Т-клеточной пролиферации при изучении специфического противоопухолевого иммунного ответа на дендритно-клеточную вакцину на основе раково-тестикулярных антигенов *in vitro*. Материалы VI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2020». СПб., Вопросы онкологии. С. 143. [Nekhaeva T.L., Emelyanova N.V., Osipchuk A.V., Blokhina M.L., Semyonov A.L., Skachkova O.V., Danilova A.B., Novik A.V., Avdonkina N.A., Prosekina E.A., Pipia N.P., Zozulya A.Yu., Vodolazhsky D.I., Baldueva I.A. Adaptation of the method for assessing T-cell proliferation in the study of a specific antitumor immune response to a dendritic cell vaccine based on cancer-testicular antigens *in vitro*. Abs. VI St. Petersburg International Cancer Forum “White Nights 2020”. St. Petersburg, ANNMO “Issues of Oncology”. P. 143. (in Russian)].
15. Нехаева Т.Л., Карпов А.Е., Пипиа Н.П. Поиск иммунотерапевтических мишеней в онкологии при формировании иммунологического синапса. Вопросы онкологии. 2021; 67(3): 344–9. [Nekhaeva T.L., Karpov A.E., Pipia N.P. Searching for immunotherapeutic targets in oncology during immune synapse formation. Problems in Oncology. 2021; 67(3): 344–9. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-344-349.
16. Cunningham S., Hackstein H. Recent Advances in Good Manufacturing Practice-Grade Generation of Dendritic Cells. Transfus Med Hemother. 2020; 47(6): 454–63. doi: 10.1159/000512451.
17. Tai Y., Wang Q., Korner H., Zhang L., Wei W. Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases. Front Pharmacol. 2018; 9: 642. doi: 10.3389/fphar.2018.00642.
18. Binnewies M., Mujal A.M., Pollack J.L., Combes A.J., Hardison E.A., Barry K.C., Tsui J., Ruhland M.K., Kersten K., Abushawish M.A., Spasic M., Giurintano J.P., Chan V., Daud A.I., Ha P., Ye C.J., Roberts E.W., Krummel M.F. Unleashing Type-2 Dendritic Cells to Drive Protective Antitumor CD4+ T Cell Immunity. Cell. 2019; 177(3): 556–71. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.005.
19. Passeri L., Marta F., Bassi V., Gregori S. Tolerogenic Dendritic Cell-Based Approaches in Autoimmunity. Int J Mol Sci. 2021; 22(16): 8415. doi: 10.3390/ijms22168415.
20. Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., Зозуля А.Ю., Гафтон Г.И., Балдueva И.А. Оценка эффективности использования опухолюидов для индивидуального подбора лекарственной терапии солидных опухолей. Вопросы онкологии. 2021; 67(6): 815–28. [Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., Zozulya A.Yu., Gafon G.I., Baldueva I.A. Assessment of the effectiveness of the use of tumoroids for personalized drug therapies for solid tumors. Problems in Oncology. 2021; 67(6): 815–28. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-815-828.
21. Danilova A.B., Efremova N.A., Murashkina A.A., Nekhaeva T.L., Maydin M.A., Artemyeva E.S., Artemyeva A.S., Baldueva I.A. Evolution of the Solid Human Tumor Cells Properties in Various Experimental Systems *In Vitro*. J Hematol Oncol Res. 2022; 4(2): 9–29. doi: 10.14302/issn.2372-6601.jhor-22-4061.
22. Pham P.V., Le H.T., Vu B.T., Pham V.Q., Le P.M., Phan N.L., Trinh N.V., Nguyen H.T., Nguyen S.T., Nguyen T.L., Phan N.K. Targeting breast cancer stem cells by dendritic cell vaccination in humanized mice with breast tumor: preliminary results. Onco Targets Ther. 2016; 9: 4441–51. doi: 10.2147/OTT.S105239.
23. Ya G., Ren W., Qin R., He J., Zhao S. Role of myeloid-derived suppressor cells in the formation of pre-metastatic niche. Front Oncol. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.975261.
24. Riegel K., Yurugi H., Schlöder J., Jonuleit H., Kaulich M., Kirschner F., Arnold-Schild D., Tenzer S., Schild H., Rajalingam K. ERK5 modulates IL-6 secretion and contributes to tumor-induced immune suppression. Cell Death Dis. 2021; 12(11): 969. doi: 10.1038/s41419-021-04257-8.
25. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Coussens L.M., Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Hedrick C.C., Vonderheide R.H., Pittet M.J., Jain R.K., Zou W., Howcroft T.K., Woodhouse E.C., Weinberg R.A., Krummel M.F. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nat Med. 2018; 24(5): 541–50. doi: 10.1038/s41591-018-0014-x.
26. Lippitz B.E., Harris R.A. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. Oncoimmunology. 2016; 5(5). doi: 10.1080/2162402X.2015.1093722.
27. Schupp J., Krebs F.K., Zimmer N., Trzeciak E., Schuppan D., Tuettenberg A. Targeting myeloid cells in the tumor sustaining microenvironment. Cell Immunol. 2019; 343. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.10.013.
28. Stephen B., Hajjar J. Overview of Basic Immunology for Clinical Investigators. Adv Exp Med Biol. 2017; 995: 1–31. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4\_1.
29. Belli C., Trapani D., Viale G., D’Amico P., Duso B.A., Della Vigna P., Orsi F., Curigliano G. Targeting the microenvironment in solid tumors. Cancer Treat Rev. 2018; 65: 22–32. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.02.004.
30. Stakheeva M., Patysheva M., Kaigorodova E., Zavyalova M., Tarabanovskaya N., Choyznov E., Cherdyntseva N. Tumor Properties Mediate the Relationship between Peripheral Blood Monocytes and Tumor-Associated Macrophages in Breast Cancer. Cancer Invest. 2022; 40(5): 442–56. doi: 10.1080/07357907.2021.2016803.
31. Данилова А.Б., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдueva И.А. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18(17): 8–17. [Danilova A.B., Novik A.V., Nekhaeva T.L., Baldueva I.A. The role of immunosuppressive factors in the prognosis of cellular therapy efficacy in patients with solid tumors. Effective Pharmacotherapy. 2022; 18(17): 8–17. (in Russian)]. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17.
32. Fridman W.H., Zitvogel L., Sautès-Fridman C., Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(12): 717–34. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
33. Cassioli C., Baldari C.T. The Expanding Arsenal of Cytotoxic T Cells. Front Immunol. 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.883010.
34. Voskoboinik I., Whisstock J.C., Trapani J.A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. Nat Rev Immunol. 2015; 15(6): 388–400. doi: 10.1038/nri3839.

Поступила/Received 02.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 24.01.2023

Принята к публикации/Accepted 06.02.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нехаева Татьяна Леонидовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). E-mail: nehaevat151274@mail.ru. SPIN-код: 5366-8969. Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

**Данилова Анна Борисовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 9387-8328. Researcher ID (WOS): H-7828-2014. ORCID: 0000-0003-4796-0386.

**Федорос Елена Ивановна**, кандидат сельскохозяйственных наук, заведующая научной лабораторией канцерогенеза и старения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 3302-1384. Researcher ID (WOS): ABG-8750-2020. ORCID: 0000-0002-2426-9843.



**Ефремова Наталья Александровна**, научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 7352-9350. Researcher ID (WOS): P-3886-2015. Author ID (Scopus): 57194491563. ORCID: 0000-0002-3533-2721.

**Емельянова Наталья Викторовна**, лаборант-исследователь научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 3765-4666. Researcher ID (WOS): E-4436-2019. ORCID: 0000-0002-0125-9263.

**Блохина Марина Леонидовна**, младший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 6095-5662. ORCID: 0000-0001-8642-0935.

**Юрова Мария Николаевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 3497-5175. Researcher ID (WOS): E-3913-2017. ORCID: 0000-0003-3589-5871.

**Тындык Маргарита Леонидовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 6349-0014. Researcher ID (WOS): AAA-8919-2020. ORCID: 0000-0002-4755-9317.

**Балдуева Ирина Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 7512-8789. Researcher ID (WOS): H-9574-2014. ORCID: 0000-0002-7472-4613.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Нехаева Татьяна Леонидовна**: разработка концепции научной работы, анализ полученных данных, написание статьи.

**Данилова Анна Борисовна**: обсуждение полученных результатов, редактирование рукописи статьи.

**Федорос Елена Ивановна**: концептуализация и научное редактирование текста.

**Ефремова Наталья Александровна**: экспериментальная часть работы, статистическая обработка материала, подготовка текста к публикации.

**Емельянова Наталья Викторовна**: проточная цитофлуориметрия, анализ полученных данных, подготовка текста к публикации.

**Блохина Марина Леонидовна**: набор биологического материала, культивирование клеток, экспериментальная часть работы.

**Юрова Мария Николаевна**: экспериментальная часть работы и статистическая обработка материала.

**Тындык Маргарита Леонидовна**: экспериментальная часть работы, обсуждение полученных результатов, редактирование статьи.

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

#### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 22-25-00723 (Соглашение №22-25-00723 от 29.12.2021).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Tatyana L. Nekhayeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Cancer Immunology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). E-mail: nehaevatl51274@mail.ru. Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

**Anna B. Danilova**, PhD, Senior Research Associate of the Scientific Department of Cancer Immunology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): H-7828-2014. ORCID: 0000-0003-4796-0386.

**Elena I. Fedoros**, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): ABG-8750-2020. ORCID: 0000-0002-2426-9843.

**Natalya A. Efremova**, Researcher, Research Department of Cancer Immunology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): P-3886-2015. Author ID (Scopus): 57194491563. ORCID: 0000-0002-3533-2721.

**Natalya V. Emelyanova**, laboratory assistant-researcher of the Scientific Department of Cancer Immunology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): E-4436-2019. ORCID: 0000-0002-0125-9263.

**Marina L. Blokhina**, Junior Researcher, Research Department of Cancer Immunology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). ORCID: 0000-0001-8642-0935.



**Maria N. Yurova**, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): E-3913-2017. ORCID: 0000-0003-3589-5871.

**Margarita L. Tyndyk**, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): AAA-8919-2020 ORCID: 0000-0002-4755-9317.

**Irina A. Baldueva**, MD, DSc, Head of the Scientific Department of Cancer Immunology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Pesochny village, Russia). Researcher ID (WOS): H-9574-2014. ORCID: 0000-0002-7472-4613.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Tatyana L. Nekhaeva**: study conception, data analysis, writing of the manuscript.

**Anna B. Danilova**: analysis and interpretation of results, editing of the manuscript.

**Elena I. Fedoros**: study conception editing of the manuscript.

**Natalya A. Efremova**: experimental part of the study, statistical analysis, draft manuscript preparation.

**Natalya V. Emelyanova**: flow cytometry, data analysis, draft manuscript preparation.

**Marina L. Blokhina**: collection of biological material, cell cultivation, experimental part of the work.

**Maria N. Yurova**: experimental part of work and statistical analysis.

**Margarita L. Tyndyk**: experimental part of the work, discussion of the results, editing of the manuscript.

**Irina A. Baldueva**: general management of the project, research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

#### **Funding**

*This study was supported financially by the Russian Science Foundation within the scientific project № 22-25-00723 (Agreement № 22-25-00723 of 29.12.2021).*

#### **Conflict of interests**

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

Для цитирования: Зуйков С.А., Полунин Г.Е. Повышение активности ферментов пуринового обмена как один из факторов патогенеза злокачественных новообразований прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 95–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-95-100

For citation: Zuikov S.A., Polunin G.E. Increased activity of enzymes involved in purine metabolism as one of the factors of rectal cancer pathogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 95–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-95-100

## ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

С.А. Зуйков, Г.Е. Полунин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,

г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

Донецкая Народная Республика, Россия, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: 83chem@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – изучить изменения активностей ферментов распада пуриновых нуклеозидов – аденозиндезаминазы (АДА) и ксантиноксидазы (КО) у больных раком прямой кишки (РПК). **Материал и методы.** Исследование изучаемых показателей проводили в плазме крови и гомогенатах тканей: опухолевой ткани и нетрансформированной слизистой оболочке прямой кишки у 70 больных РПК I–IV стадии. Гистологической формой РПК являлась аденокарцинома. Показателем метаболизма пуриновых нуклеозидов послужило определение активностей ферментов АДА и КО. Методом исследования ферментативных активностей была спектрофотометрия. **Результаты.** У больных РПК в плазме крови установлено статистически значимое повышение активностей ферментов катаболизма пуринов АДА и КО по сравнению со здоровыми людьми. Также установлено достоверное повышение активностей АДА и КО в ткани опухоли относительно нетрансформированной ткани. Выявлены взаимосвязи между активностями ферментов катаболизма пуринов в плазме крови и в тканях. Обнаружено повышение катаболизма пуринов в зависимости от стадии РПК. **Выводы.** Установленное повышение активностей АДА и КО свидетельствует об усилении катаболизма пуринов не только при злокачественной трансформации, но и при опухолевой прогрессии, что, в свою очередь, носит системный характер.

**Ключевые слова:** аденозиндезаминаза, ксантиноксидаза, пуриновый обмен, рак прямой кишки, плазма крови, гомогенат тканей.

## INCREASED ACTIVITY OF ENZYMES INVOLVED IN PURINE METABOLISM AS ONE OF THE FACTORS OF RECTAL CANCER PATHOGENESIS

S.A. Zuikov, G.E. Polunin

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

16, Ilyich Ave., 83003, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia. E-mail: 83chem@mail.ru

### Abstract

**Aim:** to study changes in the activities of purine nucleotide degradation enzymes – adenosine deaminase (ADA) and xanthine oxidase (XO) in patients with rectum cancer (RC). **Material and Methods.** The activity of purine nucleotide degradation enzymes was studied in blood plasma and tissue homogenates: tumor tissue and normal rectal mucosa in 70 patients with stage I–IV RC. The histological type of RC was adenocarcinoma. The levels of ADA and XO activities were measured using spectrophotometry. **Results.** The activity of ADA and XO in blood serum of RC patients was significantly higher than that of healthy people. A significant increase in the activity of ADA and XO in tumor tissue compared to normal tissue was also found. The relationship between the activities of the enzymes of purine catabolism in blood plasma and tissues were revealed. An

increase in purine catabolism depending on the stage of RC was found. **Conclusion.** The increased ADA and XO activities indicated the enhanced purine catabolism not only in malignant transformation, but also in tumor progression.

**Key words:** adenosine deaminase, xanthine oxidase, purine metabolism, rectum cancer, blood plasma, tissue homogenate.

## Введение

Число больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) увеличивается во всем мире. Заболеваемость ЗНО выше в развитых странах, в РФ данный показатель за 10 лет вырос почти на 23 %, что связано не только с ростом заболеваемости, но и с большей доступностью диагностики [1]. По данным ВОЗ, заболеваемость раком прямой кишки (РПК) составляет 1,93 млн случаев, причем РПК находится во втором месте в списке ЗНО с наиболее распространенными причинами смерти от онкологических заболеваний, составляя 935 000 случаев [2]. В 2020 г. в РФ РПК был выявлен у 25–30 тыс. пациентов, при этом треть случаев РПК определяется посмертно [3]. Одной из основных причин летальности этих больных является поздняя диагностика из-за страха обратиться за медицинской помощью, что в последние годы также обусловлено опасением заразиться COVID-19 при обращении в медицинское учреждение. В связи с распространением COVID-19 онкологическим службам приходилось работать в сложных условиях, были ограничены возможности скрининга, приостановлена диспансеризация определенных групп взрослого населения, увеличена нагрузка на систему оказания онкологической помощи, что привело к снижению выявляемости всех ЗНО [4].

Долгосрочное снижение смертности при РПК обусловлено как очевидным прогрессом в диагностике, так и совершенствованием технологий лечения. Однако биология ЗНО различна и не предсказуема. С одной стороны, назначая противоопухолевые препараты, мы изменяем природу заболевания, «выключая» агрессивный потенциал опухоли, с другой – в ответ на системную терапию опухоль активирует различные механизмы защиты, включая мутации, которые вначале необходимо обнаружить, а затем разработать к ним новые таргетные препараты [5].

Патогенез изменений слизистой оболочки прямой кишки, который может привести к развитию рака, является сложным и многофакторным процессом. Для больных РПК характерной патофизиологической чертой является отсутствие нормального снабжения тканей кислородом, что вызывает гипоксические явления различной выраженности, с последующим нарушением утилизации кислорода и усиленной генерацией свободных радикалов (СР), а также ряд метаболических нарушений в нуклеотидном, углеводном и энергетическом обменах, тесно связанных между собой [6].

Одна из основных задач фундаментальных и клинических исследований сводится к изучению биологии канцерогенеза и выявлению новых маркеров для ранней диагностики ЗНО. Известно, что изменения состояния ключевых ферментов катаболизма пуриновых нуклеозидов – аденозиндеаминазы (АДА, КФ 3.5.4.4) и ксантиноксидазы (КО, КФ 1.17.3.2) – являются характерной чертой быстрорастущих тканей [7, 8], при этом в ходе КО реакции происходит генерация супероксид-анион радикала ( $O_2^-$ ), способствующая окислительной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот, в то же время мочевая кислота как продукт данной реакции является сильнейшим антиоксидантом [9]. Данный двойственный эффект может играть важную роль в патогенезе опухолевого роста при РПК. Аденозин – субстрат АДА, вызывает фрагментацию ядра и конденсацию хроматина, таким образом участвуя в апоптозе, а также является мощнейшим регулятором оксигенации тканей [10]. Соответственно, изменения пуринового обмена могут быть обусловлены репарационными процессами, а также быть ключевым этапом в развитии онкологической патологии, стимулируемой действием СР.

**Цель исследования** – изучить изменения активностей ферментов распада пуриновых нуклеозидов АДА и КО у больных РПК.

## Материал и методы

Оценку показателей проводили в плазме крови и гомогенатах тканей: опухолевой ткани и нетрансформированной слизистой оболочке прямой кишки (СОПК), под которой понимали ткань края резекции, отдаленную от опухоли (min 30 мм от опухолевого инфильтрата) и не имеющую гистологических и морфологических признаков злокачественной трансформации. Обследовано 70 больных РПК I–IV стадии. Гистологической формой РПК являлась аденокарцинома. Возраст больных – от 40 до 80 лет, из них 48 мужчин и 22 женщины. Материал для исследования был взят после операции. Для изучения метаболизма пуринов в зависимости от тяжести процесса больные были разделены на 2 группы с различной стадией РПК. Первую группу составили 26 пациентов с неметастатическим РПК (I–II стадия), вторую группу – 44 больных РПК с наличием метастазов (III–IV стадия). При статистическом анализе нами не обнаружено достоверных отличий по гендерному признаку ни для одного из изученных показателей. Группу контроля составили 80 здоровых добровольцев (52 мужчи-

ны и 28 женщин) того же возраста, не имеющих ЗНО и тяжелой патологии желудочно-кишечного тракта. О состоянии их здоровья судили по данным анамнеза, медицинского осмотра и медицинской документации.

Изучена активность ферментов распада пуриновых нуклеозидов АДА, который является признанным фактором роста и компонентом системы СР окисления, и КО – общеизвестного генератора СР в клетке. Активность АДА определяли по изменению оптической плотности реакционной смеси при длине волны 265 нм, обусловленному накоплением инозина при гидролитическом распаде аденозина, и выражали в нмоль/(мин×мг) [11]. Определение активности КО (в мкмоль/(мин×мг)) основано на способности фермента генерировать  $O_2^-$ , о содержании которого судили по скорости восстановления нитросинего тетразолия в формазан [12]. Определение общего белка проводили в соответствии с методикой, описанной Лоури [13]. Определение всех исследуемых показателей проводилось спектрофотометрически и регистрировалось на спектрофотометре Specord200 (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0» Statsoft, USA. Перед оценкой значимости различий исследуемых показателей в зависимости от возраста провели проверку распределения исследуемых групп на нормальность, с использованием критерия Шапиро–Уилка. Оценка значимости различий показателей пуринового обмена в плазме крови и гомогенатах тканей больных РПК в зависимости от стадии проводилась непарным критерием Стьюдента. Корреляционный анализ на выявление взаимосвязи между ферментами пуринового обмена в плазме крови и тканях больных проводился с помощью корреляции Пирсона. Результаты статистического анализа представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

Все исследования проводились у больных, предварительно детально ознакомленных с задачами исследования, программой лечебно-диагностических мероприятий и давших свое письменное, информированное согласие на отборы проб, которые осуществлялись под непосредственным контролем лечащих врачей. Исследование соответствует этическим принципам клинических испытаний и положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, не нарушает интересы пациента и не вредит его здоровью (Комиссия по биоэтике ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького»).

### Результаты и обсуждение

У больных РПК по сравнению со здоровыми добровольцами в плазме крови установлено значимое повышение активностей ферментов пуринового обмена. Активность АДА составила  $6,03 \pm 1,7$  vs

$2,45 \pm 0,54$  нмоль/мин×мг, активность КО –  $0,91 \pm 0,34$  vs  $0,34 \pm 0,14$  мкмоль/мин×мг соответственно ( $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе изменения активностей АДА и КО у больных РПК между опухолевыми и нетрансформированными тканями СОПК выявлено значимое повышение активностей ферментов пуринового обмена в опухолевой ткани относительно ткани СОПК – активность АДА равнялась  $22,6 \pm 4,19$  vs  $12,8 \pm 1,92$  нмоль/мин×мг, активность КО –  $6,90 \pm 1,30$  vs  $3,76 \pm 0,56$  мкмоль/мин×мг соответственно ( $p < 0,001$ ).

Известно, что изменения содержания некоторых метаболитов в плазме крови отражают их метаболизм в тканях [14]. Следовательно, можно предположить, что изменение активностей этих ферментов в плазме крови отражает их тканевой метаболизм. Для подтверждения этого предположения мы провели статистический анализ на выявление корреляционной зависимости между активностями ферментов пуринового обмена в опухолевой ткани и плазме крови, в ткани опухоли и нетрансформированной СОПК. Нами установлена тесная взаимосвязь между ферментами в ткани опухоли и плазме крови: для АДА ( $r=0,88$ ,  $p < 0,001$ ) и КО ( $r=0,73$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 1), а также между ферментативными активностями в ткани опухоли и нетрансформированной СОПК: у АДА ( $r=0,84$ ,  $p < 0,001$ ), для КО ( $r=0,67$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что плазма крови выступает своеобразным «зеркалом» метаболизма пуринов в тканях в условиях патологии, а обнаруженные взаимосвязи между нетрансформированной и опухолевой тканью позволяют судить о системности опухолевого процесса. Повышение активностей ферментов пуринового обмена в плазме крови может выступать не только как показатель деструкции клеточных мембран опухолевой ткани (тем более что в опухоли АДА и КО повышены по сравнению с нетрансформированными тканями), что согласуется с известными данными о повышении проницаемости мембран злокачественных клеток и выходе тканевых белков методом пиноцитоза, но и свидетельствует о системности процесса злокачественной трансформации.

Сравнив изменения активностей ферментов пуринового обмена (АДА и КО) в плазме крови у больных РПК с различной стадией заболевания и у здоровых людей, установили, что у больных РПК I–II стадии по сравнению со здоровыми людьми активность АДА составила  $4,18 \pm 0,39$  vs  $2,45 \pm 0,54$  нмоль/мин×мг, активность КО –  $0,61 \pm 0,09$  vs  $0,34 \pm 0,14$  мкмоль/мин×мг соответственно ( $p < 0,001$ ). У больных РПК III–IV стадии активность АДА составила  $7,13 \pm 1,13$  vs  $2,45 \pm 0,54$  нмоль/мин×мг, КО –  $1,09 \pm 0,31$  vs  $0,34 \pm 0,14$  мкмоль/мин×мг соответственно ( $p < 0,001$ ). Следовательно, у больных РПК без метастазов по сравнению со здоровыми людьми активность фер-



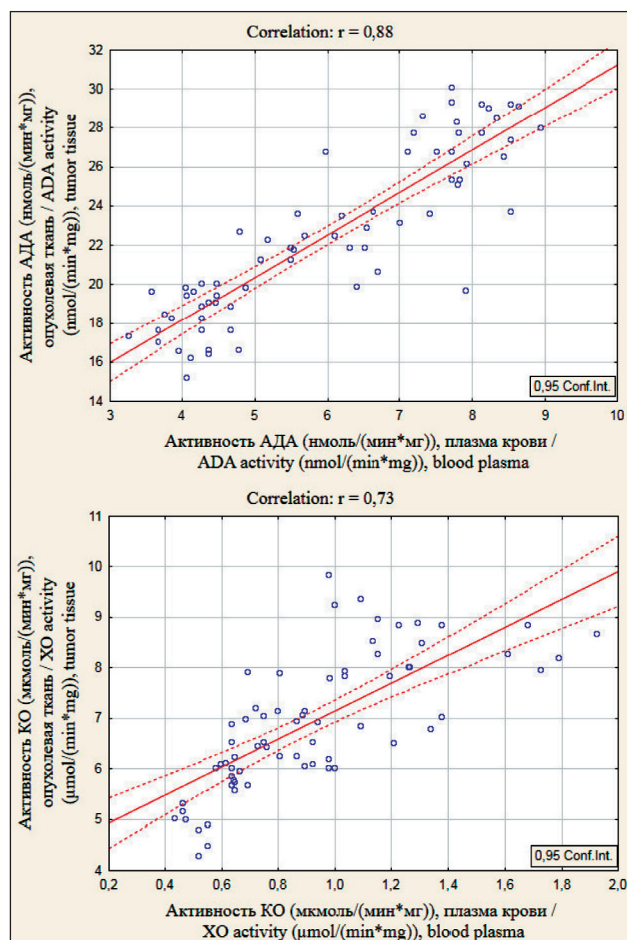


Рис. 1. Взаимозависимость активностей ферментов пуринового обмена в ткани опухоли и плазме крови у больных РПК, значение коэффициента корреляции статистически достоверно при  $p < 0,001$

Fig. 1. Relationship between the activities of purine metabolism enzymes in tumor tissue and blood plasma of patients with RC; the value of the correlation coefficient is statistically significant at  $p < 0.001$

ментов пуринового обмена в плазме крови выше в 1,7 раза для АДА и 1,8 раза для КО, у больных с наличием метастазов АДА выше в 2,9 раза, КО – в 3,2 раза.

Затем у больных РПК мы сравнили изменения активностей ферментов в зависимости от тяжести патологического процесса в плазме крови и гомогенатах опухолевых тканей, установив статистически значимое повышение активностей ключевых ферментов распада пуринов во всех исследуемых образцах. Так, активность АДА в плазме крови больных РПК III–IV стадии была на 41,4 % ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе с I–II стадией, активность КО выше на 44,3 % ( $p < 0,001$ ) соответственно.

В опухолевых тканях активность АДА у больных РПК III–IV стадии была на 27,7 % ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с больными РПК I–II стадии, тогда как активность КО у пациентов с III–IV стадией была выше на 25 % ( $p < 0,05$ ), чем в группе больных РПК I–II стадии (рис. 3).

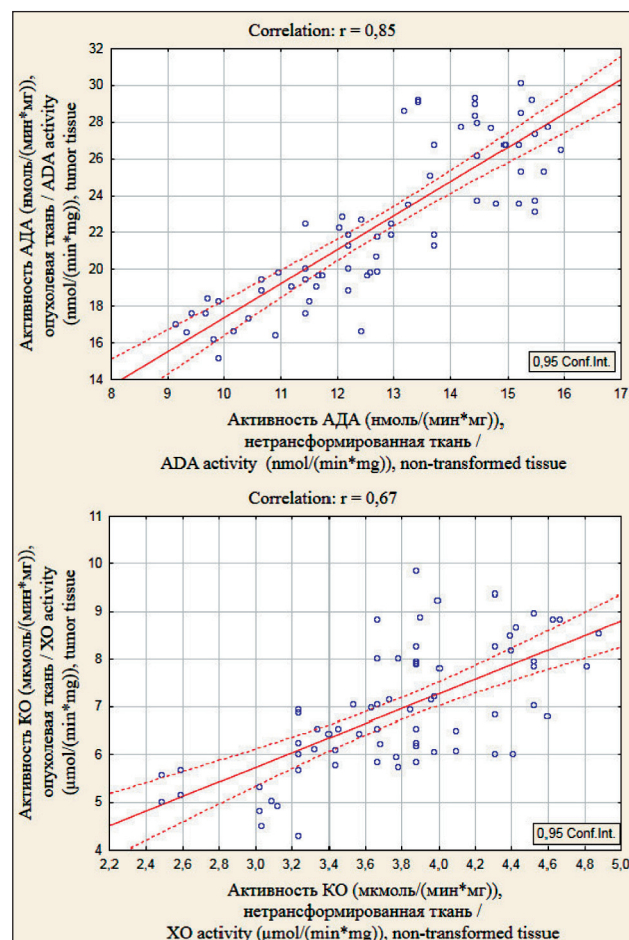


Рис. 2. Взаимозависимость активностей ферментов пуринового обмена в ткани опухоли и нетрансформированной ткани у больных РПК, значение коэффициента корреляции статистически достоверно при  $p < 0,001$

Fig. 2. Relationship between the activities of purine metabolism enzymes in the tumor and normal tissues in patients with RC, the value of the correlation coefficient is statistically significant at  $p < 0.001$

Известно, что в опухолевых клетках происходит интенсификация гликолитического окисления глюкозы и усиливается скорость метаболизма нуклеотидов с последующим накоплением аденозина. При этом аденозин является регуляторной молекулой и в зависимости от факторов, стимулирующих повышение его в клетке, по-разному может оказывать свои биологические эффекты, одним из которых является стимуляция ангиогенеза для роста опухоли. Однако аденозин еще и выступает стимулятором экспрессии апоптогенных белков и ферментативных антиоксидантов, что, в свою очередь, будет препятствовать росту опухоли и ее метастазированию [15–17]. Следовательно, в опухоли работает тонкий механизм регуляции уровня аденозина за счет стимуляции активности ферментов катаболизма этой молекулы (АДА и КО), что способствует увеличению уровня  $O_2$ , который в условиях канцерогенеза запускает процессы, направленные на поддержание жизнедеятельности

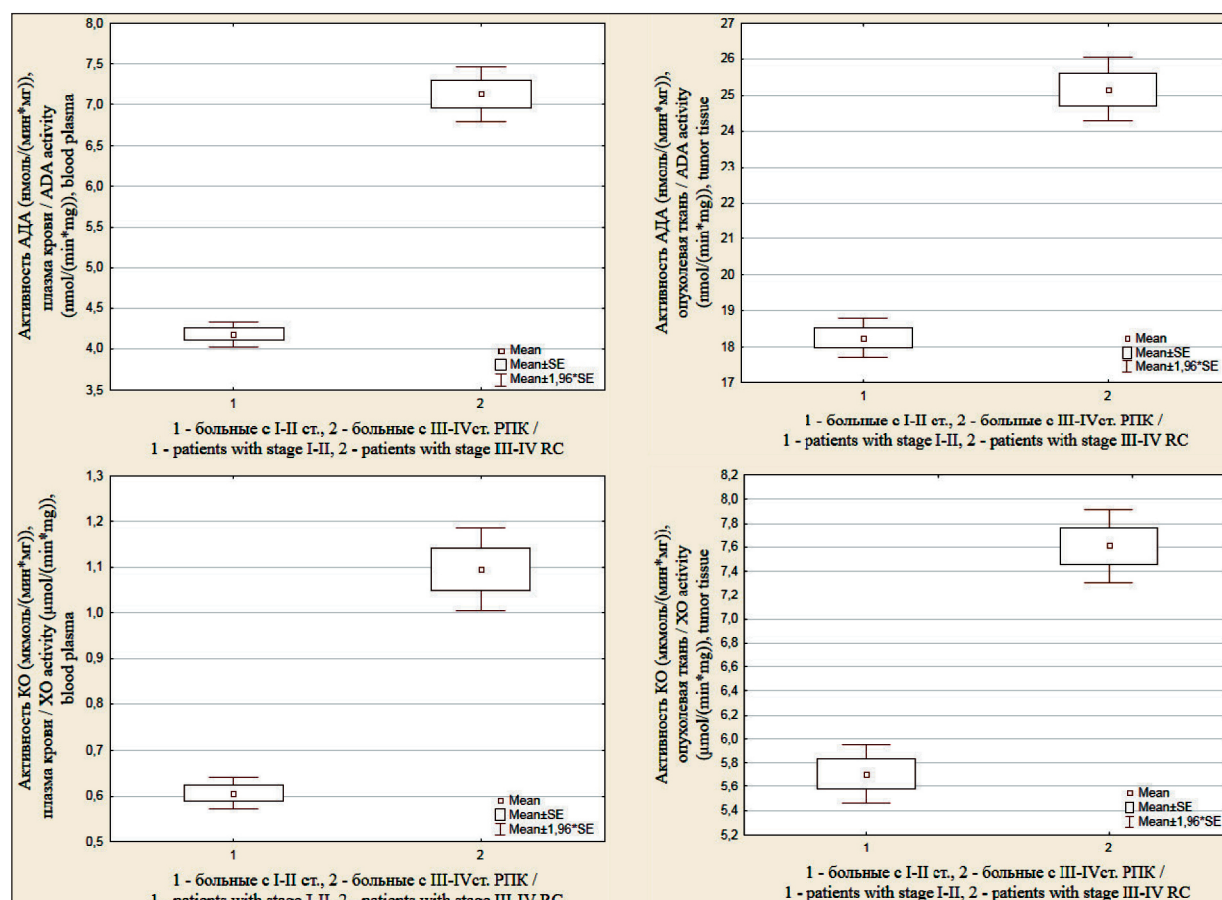


Рис. 3. Изменение активностей АДА и КО в ткани опухоли и плазме крови у больных РПК в зависимости от стадии ( $M \pm \sigma$ )  
 Fig. 3. Changes in the activities of ADA and XO in tumor tissue and blood in RC patients depending on the stage ( $M \pm \sigma$ )

клетки, способствуя стимуляции экспрессии АДА и КО, тем самым замыкая порочный круг опухолевой прогрессии.

Полученные результаты показывают, что активности ферментов катаболизма пуриновых нуклеозидов АДА и КО в тканях и в плазме крови зависят от тяжести онкологического процесса и выражены у больных с метастатическим РПК. Следовательно, повышение активностей этих ферментов в плазме может служить фактором плохого прогноза при РПК.

### Заключение

Установленное нами повышение активностей ферментов пуринового обмена происходит не только при злокачественной трансформации, но и

при опухолевой прогрессии, что носит системный характер. При этом изменение активностей АДА и КО в плазме крови отражает метаболизм пуринов в тканях, что свидетельствует о возможной оценке состояния активности внутриканевых ферментов по показателям изменения их активности в плазме крови и прогностической роли последних при РПК. Следовательно, изменение активности данных ферментов, возможно, выступает как неспецифический маркер онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта и является показателем распространенности РПК. Дальнейшее изучение этой проблемы необходимо для совершенствования методов диагностики с учетом сведений о биологических особенностях РПК.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Cancer incidence and mortality in Russia in 2019. Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
- Рак. Всемирная организация здравоохранения [Cancer. World Health Organization (in Russian)]. [Internet]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [cited 2022 Apr 1].
- Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Мерабишвили В.М., Карпунов А.А., Щербаков А.М., Валькова Л.Е., Панкратьева А.Ю. Эпидемиологическая оценка выживаемости при раке прямой кишки: обзор литературы и собственное исследование. Вопросы онкологии. 2020; 66(1): 36–41. [Dubovichenko D.M., Valkov M.Y., Merabishvili V.M., Karpunov A.A., Scherbakov A.M., Valkova L.E., Pankratyeva A.Y. Epidemiological characteristic of survival in rectal cancer: a literature review and the results of own research. Problems in Oncology. 2020; 66(1): 36–41. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-1-36-41.
- Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниетская А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 5–22. [Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A., Kornetskaya A.L., Rubtsova N.A., Fedenko A.A. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 5–22. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
- Camici M., Garcia-Gil M., Pesi R., Allegrini S., Tozzi M.G. Purine-Metabolising Enzymes and Apoptosis in Cancer. Cancers (Basel). 2019; 11(9): 1354. doi: 10.3390/cancers11091354.

miological characteristic of survival in rectal cancer: a literature review and the results of own research. Problems in Oncology. 2020; 66(1): 36–41. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-1-36-41.

4. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниетская А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 5–22. [Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A., Kornetskaya A.L., Rubtsova N.A., Fedenko A.A. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 5–22. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22.

5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.

6. Camici M., Garcia-Gil M., Pesi R., Allegrini S., Tozzi M.G. Purine-Metabolising Enzymes and Apoptosis in Cancer. Cancers (Basel). 2019; 11(9): 1354. doi: 10.3390/cancers11091354.

7. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in cancer: more than a differentiation marker. *Cancer Med.* 2016; 5(3): 546–57. doi: 10.1002/cam4.601.

8. Wang L., Londono L.M., Cowell J., Saatci O., Aras M., Ersan P.G., Serra S., Pei H., Clift R., Zhao Q., Phan K.B., Huang L., LaBarre M.J., Li X., Shepard H.M., Deaglio S., Linden J., Thanos C.D., Sahin O., Cekic C. Targeting Adenosine with Adenosine Deaminase 2 to Inhibit Growth of Solid Tumors. *Cancer Res.* 2021; 81(12): 3319–32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0340.

9. Liu D., Yun Y., Yang D., Hu X., Dong X., Zhang N., Zhang L., Yin H., Duan W. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Disease Markers.* 2019; 31: 1–9. doi: 10.1155/2019/4081962.

10. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(10): 611–29. doi: 10.1038/s41571-020-0382-2. Epub 2020 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2020.

11. Tritsch G.L. Validity of the continuous spectrophotometric assay of Kalckar for adenosine deaminase activity. *Anal Biochem.* 1983; 129(1): 207–9. doi: 10.1016/0003-2697(83)90070-2.

12. Карпищенко А.И., Алипов А.Н., Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. М., 2013. [Karpishchenko A.I., Alipov A.N., Alekseev V.V.

Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics. Moscow, 2013. (in Russian)].

13. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265–75.

14. Kuo T., Kim-Muller J.Y., McGraw T.E., Accili D. Altered Plasma Profile of Antioxidant Proteins as an Early Correlate of Pancreatic  $\beta$  Cell Dysfunction. *J Biol Chem.* 2016; 291(18): 9648–56. doi: 10.1074/jbc.M115.702183.

15. Eisenstein A., Chitalia S.V., Ravid K. Bone Marrow and Adipose Tissue Adenosine Receptors Effect on Osteogenesis and Adipogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7470. doi: 10.3390/ijms21207470.

16. Zhou R., Zhang S., Gu X., Ge Y., Zhong D., Zhou Y., Tang L., Liu X.L., Chen J.F. Adenosine A2A receptor antagonists act at the hyperoxic phase to confer protection against retinopathy. *Molecular Medicine.* 2018; 24(41): 1–13. doi: 10.1186/s10020-018-0038-1.

17. Vigano S., Alatzoglou D., Irving M., Ménétrier-Caux C., Caux C., Romero P., Coukos G. Targeting Adenosine in Cancer Immunotherapy to Enhance T-Cell Function. *Front. Immunol.* 2019; 10: 925. doi: 10.3389/fimmu.2019.00925.

Поступила/Received 22.04.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 31.10.2022

Принята к публикации/Accepted 21.11.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зуйков Сергей Александрович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (г. Донецк, Донецкая Народная Республика). E-mail: 83chem@mail.ru. SPIN-код: 1307-2565. Author ID (Scopus): 56247064300. ORCID: 0000-0001-9217-8727.

**Полунин Герман Евгеньевич**, доктор медицинских наук, проректор по лечебной работе, профессор кафедры общей хирургии № 1, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (г. Донецк, Донецкая Народная Республика). Author ID (Scopus): 7006943768.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Зуйков Сергей Александрович**: разработка концепции научной работы, обработка биологического материала и проведение эксперимента, статистическая обработка, написание статьи.

**Полунин Герман Евгеньевич**: внесение ценного интеллектуального содержания в основную концепцию, забор биологического материала и данных о пациентах, редактирование и утверждение статьи в печать.

### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ABOUT THE AUTHORS

**Sergei A. Zuikov**, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia). Author ID (Scopus): 56247064300. ORCID: 0000-0001-9217-8727.

**German E. Polunin**, MD, Vice-Rector for Medical Work, Professor of the Department of General Surgery No. 1, M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia). Author ID (Scopus): 7006943768.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Sergii A. Zuikov**: study conception and design, processing of biological material and conducting an experiment, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**German E. Polunin**: collection of biological material and patient data, editing of the manuscript, critical revision of manuscript for important intellectual content.

### Funding

This study required no funding.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109

УДК: 616.33+616.329]-006.6-08-089

Для цитирования: *Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неoadъювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109  
For citation: *Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Sokolov P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Surgical management of cancer of the stomach and gastroesophageal junction after neoadjuvant therapy: the experience of the MRRC and literature review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ: ОПЫТ МРНЦ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, Д.Д. Кудрявцев<sup>1</sup>, П.В. Соколов<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3</sup>,  
А.Д. Каприн<sup>2,3</sup>**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия<sup>1</sup>

Россия, г. Обнинск, 249031, ул. Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4<sup>2</sup>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>3</sup>

### Аннотация

**Введение.** Показатели заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) остаются весьма высокими и занимают ведущие позиции как в мире, так и в Российской Федерации; при этом доля местнораспространенного РЖ достигает 50 % [1]. Применение периоперационной/адъювантной химиотерапии является стандартом в лечении данной категории больных. Перспективным признается применение неoadъювантной химиолучевой терапии. **Материал и методы.** Представлен анализ результатов хирургического этапа лечения рака желудка и кардиоэзофагеального перехода после различных вариантов неoadъювантной терапии: химиотерапии, химиолучевой терапии и их комбинации. Проанализирован опыт МРНЦ, включающий 5 клинических проспективных исследований, в том числе одно исследование являлось рандомизированным многоцентровым. В исследования были включены 237 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода, из них 202 пациента на первом этапе лечения получили неoadъювантную терапию. Полученные нами данные проанализированы также в сравнительном аспекте с результатами лечения больных раком желудка и кардиоэзофагеального перехода по данным рандомизированных исследований, опубликованных за последние 15 лет. **Результаты.** Из 202 пациентов, которым на первом этапе лечения была проведена неoadъювантная терапия, были оперированы 190 (94 %); из них радикально (R0-операции) – 184 больных (98 % от всех оперированных больных, 91 % – от включенных в исследование). В раннем послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения у 62 (32,6 %) пациентов (варьировало от 19 до 37 %). Хирургические вмешательства по поводу осложнений были выполнены повторно у 11 (5,8 %) пациентов. Послеоперационная летальность составила 1,6 % (3 пациента). Многоцентровые рандомизированные исследования и метаанализы, а также многолетний опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба показали, что добавление неoadъювантной терапии не приводит к увеличению показателей послеоперационных осложнений и летальности; и в то же время увеличивает число R0 резекций, а также улучшает отдаленные результаты лечения у пациентов с резектабельными местнораспространенными опухолями указанных локализаций. **Заключение.** Анализ многолетних клинических исследований, проведенных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, а также результаты, опубликованные зарубежными авторами, свидетельствуют, что неoadъювантная терапия у ряда пациентов приводит к изменениям мягких тканей



в области операции и, соответственно, может усложнять ее выполнение. Тем не менее значимого негативного влияния на показатели послеоперационных осложнений и летальности не зафиксировано.

**Ключевые слова:** рак желудка, неoadъювантная терапия, комбинированное лечение, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

## SURGICAL MANAGEMENT OF CANCER OF THE STOMACH AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION AFTER NEOADJUVANT THERAPY: THE EXPERIENCE OF THE MRRC AND LITERATURE REVIEW

V.Yu. Skoropad<sup>1</sup>, D.D. Kudryavtsev<sup>1</sup>, P.V. Sokolov<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,3</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3</sup>

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia<sup>1</sup>

10, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia<sup>2</sup>

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia<sup>2</sup>

RUDN University, Moscow, Russia<sup>3</sup>

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**Introduction.** Gastric cancer incidence and mortality rates remain very high worldwide, including the Russian Federation. More than 50 % of gastric cancers are locally advanced at presentation [1]. Perioperative or adjuvant chemotherapy is a standard treatment for gastric cancer patients. The use of neoadjuvant chemoradiotherapy is considered very promising. **Material and Methods.** We present the analysis of the results of surgical treatment of cancer of the stomach and gastroesophageal junction after various options of neoadjuvant therapy: chemotherapy, chemoradiotherapy, and their combinations. The experience of the Medical Radiological Research Centre (MRRC), including 5 clinical prospective studies and one randomized multicenter clinical trial, was analyzed. A total of 237 patients with histologically proven locally advanced cancer of the stomach and gastro-oesophageal junction were included into the study. Of these patients, 202 received neoadjuvant therapy. Our treatment outcomes were compared with those of randomized trials published over the last 15 years. **Results.** Of 202 patients who received neoadjuvant therapy, 190 (94 %) underwent surgery (R0 resection: 184 patients). In the early postoperative period, complications were observed in 62 patients (32.6 %). Re-surgery was performed in 11 (5.8 %) patients. Postoperative mortality was 1.6 % (3 patients). Multicenter randomized studies and meta-analyses, as well as the long-term experience of MRRC, have shown that neoadjuvant therapy does not increase the number of postoperative complications and mortality, increases the rate of R0 resections and improves long-term treatment outcomes in patients with resectable locally advanced cancer of the stomach and gastro-oesophageal junction. **Conclusion.** Analysis of long-term clinical studies conducted at the MRRC as well as the treatment results published by other authors show that in some cases neoadjuvant therapy can lead to soft tissue changes in a surgical area and may complicate surgical management; however, it does not have a negative impact on the rates of postoperative complications and mortality.

**Key words:** gastric cancer, neoadjuvant therapy, combination treatment, surgical treatment, postoperative complications.

### Введение

Показатели заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) остаются высокими и занимают ведущие позиции среди онкологических заболеваний как мире, так и в Российской Федерации; при этом доля местнораспространенного РЖ достигает 50 % [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ, АОР, NCCN и других профильных организаций периоперационная химиотерапия по схеме FLOT показана к применению у больных местнораспространенным раком желудка. Эти рекомендации основаны на позитивных результатах проведенного в Германии

многоцентрового рандомизированного исследования [2]. Весьма перспективным признается применение неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ), в том числе в сочетании с индукционной химиотерапией. В настоящее время проводятся крупные международные рандомизированные исследования, целью которых является сравнение отдаленных результатов лечения с применением неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией [3–5]. В Российской Федерации МРНЦ им. А.Ф. Цыба является лидером в применении неoadъювантной, в том числе в рамках периоперационной, химио(лучевой) тера-

пии у больных РЖ. В последнее 10-летие в центре разработаны оригинальные методики лечения; накоплен значительный опыт, суммирующий ряд клинических протоколов, включая многоцентровое рандомизированное исследование.

**Целью исследования** явился анализ хирургического лечения после неоадьювантной терапии, в том числе в сравнении с результатами наиболее значимых зарубежных рандомизированных исследований, ее влияние на выполнение хирургического вмешательства и особенности течения раннего послеоперационного периода.

### Материал и методы

Основными критериями включения больных были: морфологически верифицированный рак желудка и кардиоэзофагеального перехода cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – ПА-IIIС стадии (UICC 8-е издание, 2017); возраст от 18 до 75 лет; ECOG 0–1; адекватные показатели кровотока, функции сердечно-сосудистой системы, почек и печени; отсутствие опухолевых осложнений, а также активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний. Протоколы исследований были утверждены Ученым советом НМИЦ радиологии, локальным этическим комитетом МРНЦ; все пациенты перед началом обследования и лечения подписали добровольное информированное согласие. Использованы следующие методики комбинированного лечения:

1. Оригинальная методика неоадьювантного химиолучевого лечения в режиме ускоренного гиперфракционирования: лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр с дневным дроблением дозы (1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч), (2-я фаза клинического исследования, в группе – 45 пациентов).

2. В рамках многоцентрового рандомизированного исследования 2-й фазы применяли дистанционную лучевую терапию на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S 3D-конформную с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (Wingboard, подставка под ноги) и технологии контроля позиционирования пациента (IGRT-XVI) в РОД 2 Гр, СОД 46 Гр (35 пациентов). Контрольная группа получила на первом этапе хирургическое лечение (35 пациентов).

Одновременная химиотерапия пациентам в 1-м и 2-м исследовании проводилась препаратами капецитабин (в дозе 1850 мг/м<sup>2</sup>, per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии) и оксалиплатин (в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно в 1-й и 21-й дни).

3. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT соответствовала оригинальной методике исследования FLOT-4: планировали проведение 4 циклов химиотерапии до и после операции (50 пациентов).

4. Неоадьювантная химиотерапия – 6 циклов по схеме FLOT – изучалась в соответствии с позитив-

ными результатами Германского многоцентрового исследования NeoFLOT [6] (24 пациента).

5. Оригинальная методика неоадьювантной терапии: индукционная химиотерапия FLOT (2 цикла) с последующей химиолучевой терапией (методика соответствовала исследованию № 2) (48 пациентов).

Таким образом, в течение последних 10 лет в МРНЦ было проведено 5 проспективных клинических исследований, включая одно многоцентровое рандомизированное исследование, основной целью которых было изучение безопасности и непосредственной эффективности неоадьювантной и периоперационной терапии. Всего в исследования было включено 237 пациентов с местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, из которых 202 на первом этапе лечения получили неоадьювантную терапию.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы SPSS.v.20. Для установления достоверности различий между группами и подгруппами использовали непараметрические (U-критерий Манна–Уитни; критерий  $\chi^2$  Пирсона) методы сравнения.

### Результаты и обсуждение

Мы проанализировали в сравнительном аспекте непосредственные результаты хирургического этапа лечения после неоадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ), а также без ее применения (по данным рандомизированного исследования). Объем лимфаденэктомии во всех случаях составил не менее D2. Число лимфоузлов, которые были удалены во время операции и исследованы патологоанатомом (медиана в группах сравнения составила 17 и 18 лимфатических узлов), включая количество лимфатических узлов второго коллектора лимфооттока (медиана – 4 и 3 соответственно), согласно Японской классификации, достоверно не различалось в сравниваемых группах. Количество радикальных операций в исследуемой группе составило 100 %, в контрольной группе – 94 %. Медиана таких показателей, как продолжительность операций (190 и 180 мин); объем интраоперационной кровопотери (150 мл); послеоперационный койко-день (12 и 10 дней), между группами сравнения статистически значимо не различалась. Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo представлена в табл. 1.

В табл. 2 суммированы особенности, отмеченные во время хирургического вмешательства после НХЛТ по результатам двух исследований. Наиболее часто отмечались изменения брюшины и забрюшинных мягких тканей в зоне чревного ствола, его ветвей, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. Наблюдали отечность либо уплотнение/фиброз тканей в зоне операции, отмечали трудность дифференцировки слоев.

Таблица 1/Table 1

**Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo  
(рандомизированное исследование)**

**Postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification (randomized trial)**

| Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo/<br>Grade of complication according to Clavien–Dindo classification | Исследуемая группа (n=34)/<br>Study group (n=34) | Контрольная группа (n=35)/<br>Control group (n=35) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Всего больных с осложнениями/<br>Total patients with complications                                                    | 13 (38 %)                                        | 11 (32 %)                                          |
| I степень/Grade 1                                                                                                     | 6 (17 %)                                         | 4 (11 %)                                           |
| II степень/Grade 2                                                                                                    | 3 (9 %)                                          | 5 (15 %)                                           |
| IIIa степень/Grade 3a                                                                                                 | 2 (6 %)                                          | 1 (3 %)                                            |
| IIIb степень/Grade 3b                                                                                                 | 1 (3 %)                                          | 1 (3 %)                                            |
| IV степень/Grade 4                                                                                                    | –                                                | –                                                  |
| V степень/Grade 5                                                                                                     | 1 (3 %)                                          | –                                                  |

Таблица 2/Table 2

**Особенности хирургических вмешательств после химиолучевой терапии**

**Features of surgical management after chemoradiotherapy**

| Особенности операции/<br>Surgical complications                                                                                                              | Исследование<br>2-й фазы<br>(НХЛТ, n=45)/<br>Phase 2 Study<br>(NHLT, n=45) | Рандомизированное исследование/Randomized trial                       |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                              |                                                                            | Исследуемая группа<br>(НХЛТ, n=35)/<br>Study group (NCLT %),<br>n= 35 | Контрольная группа<br>(операция, n=35)/<br>Control group<br>(surgery, n= 35) |
| Отечность тканей в зоне операции, трудность<br>дифференцировки слоев/<br>Swelling of tissues in the area of surgery, difficulty<br>in differentiating layers | 6 (13 %)                                                                   | 6 (17 %)                                                              | –                                                                            |
| Уплотнение/фиброз тканей в зоне<br>чревного ствола и его ветвей/<br>Thickening/fibrosis of tissues in the area of the<br>celiac trunk and its branches       | 4 (9 %)                                                                    | 4 (12 %)                                                              | –                                                                            |
| Спаечный процесс/Adhesive process                                                                                                                            | 2 (5 %)                                                                    | 3 (9 %)                                                               | 2 (6 %)                                                                      |
| Уплотнение левой доли печени/<br>Thickening of the left lobe of the liver                                                                                    | 4 (9 %)                                                                    | 3 (9 %)                                                               | 0                                                                            |
| Повышенная кровоточивость/Increased bleeding                                                                                                                 | 6 (13 %)                                                                   | 2 (6 %)                                                               | 2 (6 %)                                                                      |

Примечание: НХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия.

Note: NHLT – neoadjuvant chemoradiotherapy.

Также были отмечены уплотнение, изменение цвета левой доли печени. В то же время следует заметить, что наличие спаечного процесса (без предшествовавших операций на органах брюшной полости и травм), а также повышенная кровоточивость, которые зачастую связывают с проведенной химиолучевой терапией, наблюдались и в группе без предшествовавшей НХЛТ.

После проведения неoadъювантной терапии были оперированы 190 из 202 больных, что составило 94 %. В радикальном объеме оперированы 184 пациента. Столь высокое количество R0-резекций, по сравнению с результатами зарубежных авторов, объясняется, прежде всего, проведением комплексного обследования всех пациентов, включая СКТ и лапароскопию, до начала неoadъювантной терапии, а также высокую квалификацию сотрудников центра в отношении диагностики и лечения рака желудка. Послеоперационные осложнения имели место в 62 (32,6 %) случаях, в том числе ослож-

нения III и более степени тяжести – в 24 (12,6 %) случаях. Несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза имела место в 2,1 % случаев. Релапаротомии по поводу осложнений выполнены у 5,8 % пациентов. Послеоперационная летальность составила 1,6 %.

В табл. 3 представлены результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта, по данным рандомизированных исследований, опубликованным за последние 15 лет. Во всех случаях пациентам исследуемых групп проводили неoadъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию, а больным контрольных групп на первом этапе выполнялось хирургическое лечение. Как следует из представленных данных, показатели послеоперационных осложнений и летальности существенно варьировали, однако в каждом из исследований значимых различий не было. В то же время применение неoadъювантной терапии позволило достоверно

Таблица 3/Table 3

**Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения опухолей верхних отделов ЖКТ (рандомизированные исследования)**

**Comparative analysis of immediate and long-term treatment outcomes in patients with tumors of the upper gastrointestinal tract (randomized trials)**

| Исследование, год публикации, кол-во больных/<br>Study, year, number of patients       | Схема неоадъювантной терапии/<br>Neoadjuvant therapy scheme | Послеоперационные осложнения/<br>Postoperative complications | Послеоперационная летальность/<br>Postoperative mortality | R0-операции/<br>R0-resections | Общая 5-летняя выживаемость/<br>5-year survival |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| MAGIC, 2006 (n=503) [7]                                                                | ECF (×3)<br>Хирургия/Surgery                                | 46 %<br>45 %                                                 | 5,6 %<br>5,9 %                                            | 79 %*<br>70 %                 | 36 %*<br>23 %                                   |
| FNCLCC/FFCD, 2011 (n=224) [8]                                                          | CisFU (×2–3)<br>Хирургия/ Surgery                           | 25 %<br>19 %                                                 | 4,6 %<br>4,5 %                                            | 84 %*<br>73 %                 | 38*<br>24 %                                     |
| CROSS, 2015 (n=368) [9]                                                                | ХЛТ/CRT<br>Хирургия/ Surgery                                | Нет различий/<br>No difference                               | 4,0 %<br>4,0 %                                            | 92 %*<br>69 %                 | 54 %* (5Л БРВ)<br>27                            |
| PRODIGY, 2019 (n=530) [10]                                                             | DOS (×3)<br>Хирургия/ Surgery                               | 6,3 %<br>8,5 %                                               | НД/ND<br>НД/                                              | 96 %*<br>85 %                 | 66 %* (3Л БРВ)<br>60 %                          |
| RESONANCE, 2020 (n=772) [11]                                                           | SOX (×2–4)<br>Хирургия/ Surgery                             | Нет различий/No difference                                   | Нет различий/<br>No difference                            | 73 %*<br>58 %                 | НД/ND<br>НД/ND                                  |
| МРНЦ, Томск, Чебоксары, 2020 (n=70) [12]/<br>MRRC, Tomsk, Cheboksary, 2020 (n=70) [12] | ХЛТ/ CRT<br>Хирургия/ Surgery                               | 38 %<br>32 %                                                 | 2,9 %<br>-                                                | 100 %<br>94 %                 | НД/ND<br>НД/ND                                  |

Примечания: \* – различие статистически значимо (p<0,05); НД – нет данных; ХЛТ – химиолучевая терапия.

Notes: \* – difference is statistically significant (p<0.05); ND – no data; CRT – chemoradiation therapy.

Таблица 4/Table 4

**Непосредственные результаты хирургического лечения после неоадъювантной терапии (зарубежные рандомизированные исследования и опыт МРНЦ)**

**Immediate results of surgical treatment after neoadjuvant therapy (international randomized trials and experience of MRRC)**

| Исследование, кол-во больных/<br>Study, number of patients | Схема неоадъювантной терапии/<br>Neoadjuvant Therapy Scheme | Послеоперационные осложнения/<br>Postoperative complications | Послеоперационные осложнения >II ст./<br>Postoperative complications >2 gr. | НША/<br>ISA     | Реооперации/<br>Reoperations | Летальность/<br>Lethality | R0-операции/<br>R0-operations |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| TOPGEAR, 2017 (n=120) [3]                                  | ХТ + ХЛТ/CT + CRT<br>ECF (×3)                               | НД/ND<br>НД/ND                                               | 22 %<br>22 %                                                                | 8 %<br>6 %      | НД/ND<br>НД/ND               | -<br>-                    | 85 %<br>90 %                  |
| FLOT-4, 2019 (n=716) [2]                                   | FLOT (×4)<br>ECF (×3)                                       | 51 %<br>50 %                                                 | НД/ND<br>НД/ND                                                              | 7 %<br>11 %     | 10 %<br>11 %                 | 2,0 %<br>3,0 %            | 84 %<br>77 %                  |
| DRAGON 3, 2020 (n=74) [13]                                 | FLOT (×4)<br>SOX (×3)                                       | 2 %<br>33 %                                                  | 6,5 %<br>16,6 %                                                             | 6,5 %<br>4,2 %  | -<br>4,2 %                   | -<br>-                    | 87 %<br>100 %                 |
| ST 03, 2019 (n=1063) [14]                                  | ECX (×3) + Bev<br>ECX (×3)                                  | 57 %<br>52,5 %                                               | НД/ND<br>НД/ND                                                              | 17,6 %<br>9,6 % | 8,7 %<br>8,7 %               | 2,6 %<br>2,7 %            | 75 %<br>75 %                  |
| CRITICS, 2018 (n=788) [5]                                  | ECC (×3)                                                    | 47 %                                                         | НД/ND                                                                       | 7,1 %           | 13,4 %                       | 2,2 %                     | 81 %                          |
| МРНЦ (n=202)/<br>MRNC (n=202)                              | ХЛТ/CRT, ХТ + ХЛТ/CT + CRT,<br>FLOT (×4, ×6)                | 32,6 %                                                       | 12,6 %                                                                      | 2,1 %           | 5,8 %                        | 1,6 %                     | 98 %                          |

Примечания: НД – нет данных; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХТ – химиотерапия; НША – недостаточность швов анастомоза.

Notes: ND – no data; CRT – chemoradiation therapy; CT – chemotherapy; NSA – insufficiency of anastomotic sutures.



увеличить частоту R0-операций, а также показатели безрецидивной и общей выживаемости.

В табл. 4 представлены в сравнительном аспекте результаты, характеризующие течение раннего послеоперационного периода после различных вариантов неoadъювантной терапии, по данным наиболее значимых рандомизированных исследований последних лет и опыта МРНЦ им А.Ф. Цыба. Показатели частоты послеоперационных осложнений, включая осложнения III степени и выше, несостоятельности швов анастомозов, количество повторных операций и послеоперационной летальности, полученные в нашем центре, были достаточно низкими и соответствовали результатам ведущих европейских и азиатских клиник.

В последние годы за рубежом опубликован ряд работ, специально посвященных влиянию неoadъювантной терапии на непосредственные результаты хирургического лечения. I.N. Haskins et al. (2017) изучили влияние неoadъювантной химио(лучевой) терапии на частоту развития несостоятельности швов анастомоза, других хирургических осложнений, а также послеоперационной летальности у пациентов, которым по поводу РЖ выполнялось хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии [15]. С 2005 по 2012 г. из базы данных отобрано 1135 пациентов, среди которых 174 (15,4 %) получили неoadъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию. Несостоятельность швов анастомоза имела место у 98 (8,6 %) пациентов, в том числе у 18 (10,3 %) после неoadъювантной терапии (различия статистически не значимы). При сравнительном анализе других послеоперационных осложнений – кардиальных, почечных, инфекционных, со стороны послеоперационной раны – также значимых различий не выявлено ( $p=0,24-0,76$ ). Частота релапаротомий и показатель послеоперационной летальности после неoadъювантной терапии (8,7 и 4,0 %) не отличались от показателей хирургической группы (10,3 и 5,7 %;  $p=0,41$  и  $p=0,54$  соответственно). Также не выявлено различий в частоте послеоперационных осложнений и летальности отдельно в группах больных, получавших химиотерапию и лучевую терапию. Осложнения со стороны легких наблюдали достоверно чаще в группе пациентов, не получавших неoadъювантную терапию (16,1 и 9,4 %,  $p=0,03$ ). Авторы заключили, что применение неoadъювантной терапии не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

T. Ende et al. (2019) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа, в котором изучили влияние различных режимов неoadъювантной терапии на хирургические осложнения у больных РЖ. В анализ включены 16 рандомизированных клинических исследований, в рамках которых пролечены 4526 пациентов. Из включенных в анализ исследований в 15 применялась

неoadъювантная химиотерапия и только в одном – химиолучевая терапия. Сравнение с хирургическим лечением не выявило достоверных различий показателей послеоперационных осложнений и летальности. В то же время авторы отметили, что в связи с малым количеством включенных исследований и пациентов после неoadъювантной химиолучевой терапии ее влияние на течение послеоперационного периода нуждается в дополнительном изучении [16].

S. Umeda et al. (2021) с использованием многоцентровой базы данных в сравнительном аспекте проанализировали непосредственные результаты хирургического лечения больных РЖ III стадии в зависимости от выполнения неoadъювантной химиотерапии [17]. Группы были стратифицированы по основным прогностически значимым факторам. Исследуемую группу составили 64 пациента, которым проводились различные схемы неoadъювантной химиотерапии, контрольную группу – 128 пациентов, которым на первом этапе лечения выполнялось хирургическое вмешательство. В группе неoadъювантной химиотерапии были достоверно больше кровопотеря (733 и 487 мл,  $p=0,01$ ), время операции (298 и 276 мин,  $p=0,02$ ) и меньше – количество релапаротомий (0 и 7,  $p=0,016$ ). Значимых различий ни по одному из видов послеоперационных осложнений выявлено не было; послеоперационной летальности также не было. Авторы заключили, что применение неoadъювантной химиотерапии у больных раком желудка не приводит к увеличению послеоперационных осложнений и летальности.

X.-L. Liao et al. (2021) представили метаанализ, посвященный сравнительному изучению безопасности и эффективности лапароскопической и открытой гастрэктомии, выполненных после неoadъювантной химиотерапии у больных РЖ [18]. В метаанализ отобраны 6 исследований, опубликованных с 2016 по 2020 г. (в том числе 2 – рандомизированные и 4 – наблюдательные), в которые включены 644 больных (228 выполнена лапароскопическая и 416 – открытая операция). Всем пациентам проведена неoadъювантная химиотерапия, наиболее часто применяли схемы XELOX, FOLFOX, SOX. Интраоперационная кровопотеря ( $p=0,38$ ), количество удаленных лимфатических узлов ( $p=0,78$ ), частота R0-резекций (95,5 и 96,1 %;  $p=0,83$ ) не различались. Лапароскопический доступ был связан с меньшим общим количеством послеоперационных осложнений (18,9 и 20,4 %;  $p=0,05$ ) и более быстрым восстановлением функции кишечника ( $p=0,0004$ ). В то же время частота таких осложнений, как несостоятельность швов анастомозов (3,7 и 3,2 %;  $p=0,75$ ), пневмония, плевральный выпот, инфицирование послеоперационной раны, тромбоз, кишечная непроходимость, внутрибрюшной абсцесс, а также продолжительность пребывания в послеоперационном периоде

в стационаре, достоверно не различались. Также не было значимых различий в показателях общей ( $p=0,63$ ) и безрецидивной ( $p=0,29$ ) выживаемости. Авторы заключили, что лапароскопическая гастрэктомия является безопасным и эффективным подходом к хирургическому лечению местнораспространенного РЖ после неоадьювантной химиотерапии.

Как было показано в ряде публикаций, развитие послеоперационных инфекционных осложнений приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения – снижению показателей общей и безрецидивной выживаемости. В многочисленных доклинических и клинических исследованиях изучаются механизмы, объясняющие влияние воспалительных изменений, связанных с послеоперационными осложнениями, на онкологические исходы (активация минимальной резидуальной болезни, реализация метастазирования и др.). Воспалительная реакция высвобождает системные цитокины, которые могут индуцировать рост диссеминированных раковых клеток. В связи с этим крайне актуальны работы, посвященные влиянию неоадьювантной терапии на описанные процессы.

К. Eto et al. (2018) предположили, что при возникновении послеоперационных осложнений после резекции желудка применение неоадьювантной химиотерапии может предотвратить рост резидуальных раковых клеток [19]. Были проанализированы результаты лечения 101 пациента с РЖ, перенесшего радикальную операцию после неоадьювантной химиотерапии. У 35 пациентов имели место послеоперационные осложнения II степени или выше. Достоверной разницы в прогнозе между пациентами с осложнениями и без таковых не было; показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при наличии осложнений составили 58,2 и 41,7 %, при отсутствии осложнений – 56,3 и 43,9 %. По данным авторов,

это исследование является первым, которое продемонстрировало потенциал неоадьювантной химиотерапии для устранения неблагоприятного влияния послеоперационных осложнений на прогноз у больных раком желудка.

В аналогичной по дизайну публикации D. Vicente et al. (2018) представлен многофакторный анализ с применением регрессионной модели Кокса, который показал, что наличие послеоперационных осложнений приводило к достоверному снижению показателей выживаемости при хирургическом лечении пациентов с РЖ. В то же время такое влияние отсутствовало в группе больных, получавших неоадьювантную терапию. По данным авторов, применение неоадьювантной терапии нивелировало негативное влияние послеоперационных осложнений на выживаемость у больных после хирургического вмешательства по поводу рака желудка [20].

### Заключение

В настоящее время неоадьювантная/периоперационная терапия является важнейшим компонентом лечения пациентов с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Многочисленные, в том числе многоцентровые рандомизированные, исследования, а также метаанализы показали, что включение в состав лечения неоадьювантной терапии у пациентов с резектабельными местнораспространенными опухолями верхних отделов ЖКТ увеличивает число радикальных операций и улучшает отдаленные результаты лечения. Опыт клинических исследований в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, а также результаты зарубежных авторов показывают, что неоадьювантная химиолучевая терапия может приводить к изменениям тканей, особенно в зоне лучевого воздействия. Тем не менее она не оказывает значимого негативного влияния на непосредственные результаты лечения (послеоперационные осложнения, летальность).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. М., 2020. 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
2. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmieg W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
3. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebeski V., Miller D., Zalberg J., Boussiotas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swal-

low 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.

4. Liu X., Jin J., Cai H., Huang H., Zhao G., Zhou Y., Wu J., Du C., Long Z., Fang Y., Ma M., Li G., Zhou M., Yin J., Zhu X., Zhu J., Sheng W., Huang D., Zhu H., Zhang Z., Lu Q., Xie L., Zhang Z., Wang Y. Study protocol of a randomized 41 phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction2 adenocarcinoma: PREACT. *BMC Cancer*. 2019; 19. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5728-8>.

5. 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.

6. Schulz C., Kullmann F., Kunzmann V., Fuchs M., Geissler M., Velling-Kaiser U., Stauder H., Wein A., Al-Batran S.E., Kubin T., Schäfer C.,

Stintzing S., Giessen C., Modest D.P., Ridwelski K., Heinemann V. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*. 2015; 137(3): 678–85. doi: 10.1002/ijc.29403.

7. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofis F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(13): 1715–21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

8. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., Conroy T., Bouché O., Lebreton G., Ducourtieux M., Bedenne L., Fabre J.M., Saint-Aubert B., Genève J., Lasser P., Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(13): 1715–21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

9. Shapiro J., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., van Laarhoven H.W.M., Nieuwenhuijzen G.A.P., Hospers G.A.P., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.B., Busch O.R.C., Ten Kate F.J.W., Creemers G.M., Punt C.J.A., Plukker J.T.M., Verheul H.M.W., Bilgen E.J.S., van Dekken H., van der Sangen M.J.C., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H.M., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9): 1090–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.

10. Kang Y.K., Yook J.H., Park Y.K., Kim Y.W., Kim J., Ryu M.H., Rha S.Y., Chung I.J., Kim I.H., Oh S.C., Yoo C.H., Choi J.H., Zang D.Y., Kim G., Lee Y., Noh S.H. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel(D), oxaliplatin(O) and S-1(S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY). *Ann. Oncol*. 2019; 30(s5): 876–7. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.032.

11. Wang X., Li S., Xie T., Lu Y., Guo X., Lin C. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial). *J Clin Oncol*. 2020; 38(4s). doi: 10.1200/JCO.2020.3820.4\_suppl.280.

12. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Каров В.А., Титова Л.Н., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анализ безопасности проведения неoadjuвантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(4): 41–8. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Sokolov P.V., Karov V.A., Titova L.N., Silanteva N.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Analysis of safety of neoadjuvant

chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer (results of a multicenter randomized trial). *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(4): 41–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-41-48.

13. Sah B.K., Zhang B., Zhang H., Li J., Yuan F., Ma T., Shi M., Xu W., Zhu Z., Liu W., Yan C., Li C., Liu B., Yan M., Zhu Z. Neoadjuvant FLOT versus SOX phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 6093. doi: 10.1038/s41467-020-19965-6.

14. Allum W.H., Smyth E.C., Blazeby J.M., Grabsch H.I., Griffin S.M., Rowley S., Cafferty F.H., Langley R.E., Cunningham D. Quality assurance of surgery in the randomized ST03 trial of perioperative chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastro-oesophageal junction. *Br J Surg*. 2019; 106(9): 1204–15. doi: 10.1002/bjs.11184.

15. Haskins I.N., Kroh M.D., Amdur R.L., Ponksy J.L., Rodriguez J.H., Vaziri K. The Effect of Neoadjuvant Chemoradiation on Anastomotic Leak and Additional 30-Day Morbidity and Mortality in Patients Undergoing Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(10): 1577–83. doi: 10.1007/s11605-017-3496-9.

16. van den Ende T., Abe Nijenhuis F.A., van den Boorn H.G., Ter Veer E., Hulshof M.C.C.M., Gisbertz S.S., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M. COMplot, A Graphical Presentation of Complication Profiles and Adverse Effects for the Curative Treatment of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019; 9: 684. doi: 10.3389/fonc.2019.00684.

17. Umeda S., Kanda M., Nakanishi K., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishiguro K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Shimizu D., Kobayashi D., Tanaka C., Fujiwara M., Murotani K., Kodera Y. Short-term outcomes of gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III gastric cancer: propensity score-matched analysis of a multi-institutional database. *Surg Today*. 2021; 51(5): 821–8. doi: 10.1007/s00595-020-02179-0.

18. Liao X.L., Liang X.W., Pang H.Y., Yang K., Chen X.Z., Chen X.L., Liu K., Zhao L.Y., Zhang W.H., Hu J.K. Safety and Efficacy of Laparoscopic Versus Open Gastrectomy in Patients With Advanced Gastric Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.704244.

19. Eto K., Hiki N., Kumagai K., Shoji Y., Tsuda Y., Kano Y., Yasufuku I., Okumura Y., Tsujiura M., Ida S., Nunobe S., Ohashi M., Sano T., Yamaguchi T. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications. *Gastric Cancer*. 2018; 21(4): 703–9. doi: 10.1007/s10120-017-0781-y.

20. Vicente D., Ikoma N., Chiang Y.J., Fournier K., Tzeng C.D., Song S., Mansfield P., Ajani J., Badgwell B.D. Preoperative Therapy for Gastric Adenocarcinoma is Protective for Poor Oncologic Outcomes in Patients with Complications After Gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(9): 2720–30. doi: 10.1245/s10434-018-6638-8.

Поступила/Received 14.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 28.11.2022

Принята к публикации/Accepted 12.12.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Скоропад Виталий Юрьевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом торакоабдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrtc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич**, 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.

**Соколов Павел Викторович**, врач-хирург, заведующий операционным блоком, врач-онколог отделения хирургического и лучевого лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8527-6278. ORCID: 0000-0002-5050-7868.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член-корреспондент РАО, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.



## ВКЛАД АВТОРОВ

**Скоропад Виталий Юрьевич:** главный исследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, написание статьи.

**Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич:** анализ полученных результатов, статистическая обработка, написание статьи.

**Соколов Павел Викторович:** анализ полученных результатов, статистическая обработка, написание статьи.

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

**Каприн Андрей Дмитриевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Vitaliy Yu. Skoropad**, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

**Dmitry D. Kudryavtsev**, 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.

**Pavel V. Sokolov**, MD, Surgeon, Head of Surgery Unit, Oncologist, Surgery and Radiation Therapy 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: 0000-0002-5050-7868.

**Sergey A. Ivanov**, MD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of the Department of Oncology and Radiology, V.P. Kharchenko Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrey D. Kaprin**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Head of the Department of Oncology and Radiology, V.P. Kharchenko Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Vitaliy Yu. Skoropad:** study conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

**Dmitry D. Kudryavtsev:** analysis of the obtained results, statistical processing, drafting of the manuscript.

**Pavel V. Sokolov:** analysis of the obtained results, statistical processing, drafting of the manuscript.

**Sergey A. Ivanov:** research supervision, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

**Andrey D. Kaprin:** research 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: Сарычева М.М., Важенин А.В., Доможирова А.С. Результаты многокомпонентного лечения пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 110–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-110-118

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S. Results of multicomponent treatment of patients with progression of primary brain glioma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 110–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-110-118

## РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.М. Сарычева<sup>1,2</sup>, А.В. Важенин<sup>2</sup>, А.С. Доможирова<sup>2,3</sup>

ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: Pimenovamm@mail.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64<sup>2</sup>

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий  
Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 127051, г. Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1<sup>3</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – определение наиболее эффективного подхода к лечению пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга. **Материал и методы.** В исследование включено 200 пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга, которым в период с 2001 по 2021 г. проведено лечение на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Средний возраст –  $47,86 \pm 11,47$  года. Соотношение мужчин и женщин – 1:1. В 125 случаях диагностирован продолженный рост глиом высокой степени злокачественности, у 40 больных отмечено прогрессирование глиом низкой степени злокачественности, у 35 пациентов зафиксирована трансформация глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы. Реоперация была проведена у 92 пациентов. Повторная лучевая терапия выполнена 140 пациентам. У 60 пациентов методом выбора явилась химиотерапия. **Результаты.** Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 36 мес, показатели 1-летней ОВ – 96,0 %; 2-летней – 59,4 %. Метод-специфическая общая выживаемость – 15 мес. Отмечена тенденция к увеличению показателей ОВ у повторно прооперированных больных во всех подгруппах. При оценке влияния вида лучевой терапии наиболее высокие показатели метод-специфической ОВ отмечены при проведении стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ 23 и 47 мес,  $p > 0,05$ ) – в подгруппе глиом высокой степени злокачественности, а у больных с продолженным ростом глиом головного мозга низкой степени злокачественности (60 и 72 мес,  $p > 0,05$ ). У пациентов с трансформацией низкодзлокачественных глиом в высокозлокачественные метод-специфическая ОВ была выше при проведении химиолучевой терапии по сравнению с пациентами, которые получили химиотерапию или лучевую терапию в самостоятельном варианте – 32, 12 и 24 мес соответственно ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Оптимальным подходом к лечению больных с продолженным ростом первичных глиальных опухолей головного мозга является повторная операция. Методом выбора при повторном курсе лучевой терапии могут быть СФНТ или СТЛТ. Лечение пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы должно включать повторные курсы химиолучевой терапии.

**Ключевые слова:** нейроонкология, рецидивные опухоли головного мозга, глиома, нейтронная лучевая терапия.

## RESULTS OF MULTICOMPONENT TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSION OF PRIMARY BRAIN GLIOMA

M.M. Sarycheva<sup>1,2</sup>, A.V. Vazhenin<sup>2</sup>, A.S. Domozhirova<sup>2,3</sup>

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup>

42, Blucher St., 454000, Chelyabinsk, Russia. E-mail: Pimenovamm@mail.ru<sup>1</sup>

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>

64, Vorovskogo St., 454000, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>

Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia<sup>3</sup>

24, b.1, Petrovka St., 127051, Moscow, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**The aim of this study** was to determine the most effective approach to the treatment of patients with continuous growth of brain glioma. **Material and Methods.** The study included 200 patients with progression of primary brain glioma, who were treated at the Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine in the period from 2001 to 2021. The average age of patients was  $47.86 \pm 11.47$  years. The ratio of men to women was 1:1. The continuous growth of high-grade glioma was detected in 125 cases. The progression of low-grade glioma was observed in 40 patients. Transformation of low-grade glioma into high-grade glioma was found in 35 patients. Re-surgery was performed in 92 patients. Repeated radiation therapy was given to 140 patients. Chemotherapy as the method of choice was administered to 60 patients. **Results.** The median overall survival (OS) time was 36 months. The 1- and 2-year survival rates were 96.0 % and 59.4 %, respectively. The method-specific overall survival time was 15 months. There was a tendency towards an increase in OS in all subgroups of patients who underwent re-surgery. The highest method-specific overall survival rates were observed in patients who received stereotactic radiation therapy (STRT) and combined photon-neutron therapy (CPNT): 23 and 47 months in patients with high-grade glioma and 60 and 72 months in patients with continuous growth of low-grade glioma, respectively ( $p > 0.05$ ). In patients with the transformation of low-grade glioma into high-grade glioma, the method-specific OS was higher in patients who received combination of chemotherapy and radiation therapy compared to those who received chemotherapy or radiation therapy alone: 32, 12, and 24 months, respectively ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** Repeated surgery is the optimal treatment approach for patients with continuous growth of primary brain glioma. In cases with repeated radiotherapy courses, CPNT or STRT can be the methods of choice. Treatment of patients with transformation of low-grade gliomas into high-grade gliomas should include repeated course of chemoradiotherapy.

**Key words:** neurooncology, recurrent brain tumors, glioma, neutron beam therapy.

### Введение

Согласно гистологической классификации опухолей ВОЗ 2016 г. и ее пересмотру 2021 г., все глиальные опухоли головного мозга делятся на высоко- и низкоквалифицированные [1]. Для высококвалифицированных глиом (ВЗГ) характерно агрессивное течение с высоким риском локального рецидива, предопределяющим неблагоприятный прогноз [2]. Низкоквалифицированные глиомы (НЗГ), напротив, развиваются более медленно и, как правило, имеют относительно благоприятный прогноз. Однако в течение 5 лет после лечения они также рецидивируют в 70–75 % случаев [3]. Лечение рецидивирующих глиальных опухолей разной степени злокачественности остается сложной задачей, учитывая относительную неэффективность существующих методов и отсутствие рандомизированных исследований, на которых построилась бы базисная терапия. Так, согласно рекомендациям американской национальной онкологической сети, для лечения прогрессирующих злокачественных и

низкоквалифицированных глиом могут применяться те же методы, что и при первичных опухолях: операция, химиотерапия и лучевая терапия [4].

Проспективные рандомизированные исследования, непосредственно оценивающие эффект повторной операции при прогрессировании первичных глиом головного мозга, в литературе не представлены. Имеющиеся на эту тему публикации в подавляющем большинстве приводят доказательства преимущества данного подхода. По мнению их авторов, повторное хирургическое вмешательство достоверно улучшает результаты лечения [5]. Не до конца определена роль химиотерапевтического компонента в лечении прогрессирующих глиом головного мозга. При лечении прогрессирования первичных НЗГ головного мозга используется всего 2 схемы с доказанной эффективностью – монокимиотерапия темозоломидом и комбинация планиносодержащих препаратов и винкристина [6]. Препаратами выбора для лечения прогрессирования первичных ВЗГ головного мозга

являются темозоломид, бевацизумаб, карбоплатин, прокарбазин, винкристин, ломустин. Однако их эффективность также не очень высока [7, 8].

Среди наиболее часто используемых методов лечения глиом головного мозга – лучевая терапия, хотя мнения специалистов об эффективности повторного облучения противоречивы. Сообщается о достижении клинического эффекта в 9–80 % и объективного ответа – в 22–80 % наблюдений. Такой разброс в данных может быть обусловлен тем обстоятельством, что большая часть рецидивов (90–95 %) локализуется в поле облучения, в пределах 95 % изодозы, и в этой связи очевидно, что повторное стандартное облучение не всегда эффективно [9].

Возможности повторного облучения продолженного роста глиом головного мозга удалось расширить за счет современных технологий, обеспечивающих точное подведение высоких доз к ограниченной мишени, таких как брахитерапия и стереотаксическая лучевая терапия. Другим направлением, позволяющим преодолеть радиорезистентность рецидивных опухолей, является применение лучевых технологий с большей биологической эффективностью, чем у фотонного излучения. Речь идет о разновидностях адронной терапии – протонной и нейтронной. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) за счет высокого градиента дозы на границе с окружающими тканями имеет несомненные преимущества при повторном облучении. По данным литературы, медиана общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга после СТЛТ колеблется от 10 до 26 мес, но недостатком метода являются ограничение по объему поражения и высокий риск возможного развития радионекроза [10]. В последние годы расширяется применение протонной терапии в лечении пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга. По данным А.М. Saeed et al., медиана общей выживаемости (ОВ) после повторного облучения составляет 14,2 мес, но имеется высокий риск развития поздних токсических эффектов, таких как

радиационно-индуцированный некроз [11].

Также в лечении пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга применяется еще одна разновидность адронной терапии – нейтронная терапия, которая менее популярна в силу физических и технических проблем ее реализации. Вместе с тем, опыт применения нейтронов и результаты завершенных исследований свидетельствуют об их высокой эффективности в определенных клинических ситуациях, в частности при облучении местнораспространенных и рецидивных опухолей с высоким уровнем гипоксии, определяющим высокую радиорезистентность данных процессов [12–14]. Однако практически нет публикаций, посвященных влиянию нейтронной терапии на результаты лечения пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга.

**Целью исследования** явилось определение наиболее эффективного подхода к лечению больных с продолженным ростом глиом головного мозга.

### Материал и методы

В данное исследование вошли результаты лечения 200 пациентов с подтвержденным по данным гистологического заключения, МРТ-перфузии или ПЭТ-КТ с метионином прогрессированием глиальных опухолей головного мозга, находившихся на стационарном лечении в 2001–21 гг. в Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины. Средний возраст пациентов составил  $47,8 \pm 11,4$  года. Соотношение мужчин и женщин было практически равным. Повторно прооперированы 92 (46 %) пациента. Ретроспективно все больные разделены на следующие группы:

- группа 1 – 125 (62,5 %) пациентов с прогрессированием высокозлокачественных глиом головного мозга;
- группа 2 – 40 (20 %) больных с прогрессированием глиом низкой степени злокачественности;
- группа 3 – 35 (17,5 %) пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в ВЗГ на этапе процеживания.

После подтверждения прогрессирования гли-

Таблица 1/Table 1

### Характеристика пациентов исследуемых групп Characteristics of patients in the study groups

| Показатель/<br>Parameter | Группа 1<br>Пациенты с глиомами<br>G3-G4/<br>Group 1<br>Patients with G3-G4 glioma<br>(n=125) | Группа 2<br>Пациенты с глиомами<br>G1-G2/<br>Group 2<br>Patients with G1-G2 glioma<br>(n=40) | Группа 3<br>Пациенты с трансформацией глиом<br>G1-G2 в глиомы G3-G4/<br>Group 3<br>Patients with transformation of G1-G2 glioma<br>into G3-G4 glioma (n=35) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пол/Gender               |                                                                                               |                                                                                              |                                                                                                                                                             |
| Муж/Male                 | 68 (54,4 %)                                                                                   | 16 (40,0 %)                                                                                  | 21 (60 %)                                                                                                                                                   |
| Жен/Female               | 57 (45,6 %)                                                                                   | 24 (60,0 %)                                                                                  | 14 (40 %)                                                                                                                                                   |
| Возраст/Age              |                                                                                               |                                                                                              |                                                                                                                                                             |
| > 50 лет/years           | 67 (53,6 %)                                                                                   | 24 (60,0 %)                                                                                  | 24 (68,5 %)                                                                                                                                                 |
| < 50 лет/ years          | 58 (46,4 %)                                                                                   | 16 (40,0 %)                                                                                  | 11 (31,5 %)                                                                                                                                                 |

альной опухоли головного мозга вопрос о назначении метода лечения решался индивидуально. Так, СТЛТ на аппарате CyberKnife была назначена 46 пациентам с небольшими (2–3 см) рецидивными опухолями с четкими, ровными границами, определяемыми при МР-перфузии или по данным ПЭТ-КТ с метионином. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась как в самостоятельном варианте ( $n=34$ ), так и в сочетании с монокимиотерапией темозоломидом ( $n=12$ ). Планирование облучения осуществлялось по 75–80 % изодозе с подведением от 25 до 42 Гр за 3–7 фракций с отступом на CTV до 2–3 мм.

Нейтронная лучевая терапия проведена 43 больным, из них 15 – в самостоятельном варианте, 3 пациентам к нейтронной терапии добавлена химиотерапия темозоломидом, 25 больным проведен курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ). Нейтронная терапия выполнялась в центре нейтронной терапии г. Снежинска нейтронным пучком (12 МВ) в режиме мультифракционирования с разовой очаговой дозой 0,3 Гр 2 раза в день, с интервалом между фракциями не менее 3 ч, до подведения суммарной очаговой дозы 2,4 Гр. Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу нейтронно-фотонной терапии в среднем составлял 20–25 %.

Дистанционная лучевая терапия 50 пациентам выполнялась на линейных ускорителях Elekta Synergy, Varian Unique, Varian Clinac с разовой очаговой дозой 2 Гр на визуализируемые по данным МРТ (МРТ-перфузии) рецидивные опухолевые очаги размерами более 3 см, с отступом не менее 1–1,5 см, с подведением суммарной очаговой дозы 30–40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии), до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 изоГр. Самостоятельный вариант дистанционной лучевой терапии получили 24 пациента, в 26 случаях к нему была добавлена монокимиотерапия темозоломидом.

Химиотерапия назначалась в самостоятельном варианте ( $n=61$ ) или в дополнение к лучевому лечению ( $n=45$ ). В последнем случае основными препаратами были темозоломид – в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, 1–5-й день, каждые 28 дней, 6–9 циклов ( $n=45$ ) – и комбинация препаратов по схеме бевосцумаб в сочетании с иринотеканом в стандартных дозах ( $n=16$ ).

Для определения оптимальной тактики лечения мы разделили пациентов каждой группы на 3 подгруппы: с проведением химиотерапии, с повторным курсом лучевой терапии, с сочетанием лучевого и химиотерапевтического методов лечения.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA). Основными критериями оценки эффективности терапии при лечении пациентов с прогрессиру-

нием первичных глиальных опухолей головного мозга были показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости (время от момента начала лечения до смерти от любой причины), рассчитанные по методу Каплана–Майера. Также с учетом того, что срок наступления прогрессирования после первичного лечения варьировал от 3 до 110 мес (медиана – 31 мес), проанализирована метод-специфическая ОВ. На наш взгляд, она также свидетельствует об эффективности проводимого лечения при прогрессировании опухолей мозга. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Медиана ОВ для всех пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга после лечения составила 60 мес (95 % ДИ=49,2–70,8), 1-летняя ОВ – 97,0 %; 2-летняя – 74,1 %; 3-летняя – 63,7 % (рис. 1). Медиана ОВ после лечения рецидива для всех пациентов составила 24 мес (95 % ДИ=17,1–30,1).

Несмотря на то, что все пациенты имели только глиомы головного мозга, показатели выживаемости, прогноз и ответ на лечение отличались в зависимости от уровня злокачественности опухоли. В связи с этим анализ показателей выживаемости был проведен отдельно для группы прогрессирующих глиом высокой и низкой степени злокачественности, а также для подгруппы пациентов с трансформацией в высокозлокачественный вариант. Медиана ОВ пациентов с прогрессированием глиом высокой степени злокачественности составила 36 мес, 1-летняя ОВ – 96,0 %; 2-летняя ОВ –

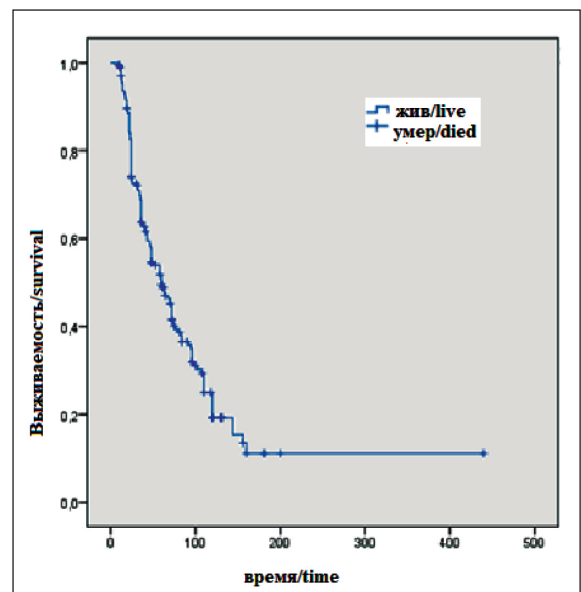


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с прогрессирующим глиальными опухолями головного мозга, мес  
Fig. 1. Overall survival of patients with glioma progression, months



Таблица 2/Table 2

Выживаемость пациентов с прогрессированием ВЗГ головного мозга в зависимости от варианта лечения

Survival rates in patients with progression of high-grade glioma according to treatment option

| Вариант лечения/<br>Treatment option                                  |                                                                                                              | 1-летняя<br>ОВ/<br>1 year OS | 2-летняя<br>ОВ/<br>2 year OS | 3-летняя<br>ОВ/<br>3 year OS | 5-летняя<br>ОВ/<br>5 year OS | Метод-<br>специфическая ОВ<br>(ОВ без прогрессии)/<br>Method-specific OS<br>(OS without progres-<br>sion) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Химио-<br>терапия/<br>Chemotherapy<br>(n=41)                          | Темозоломид/<br>Temozolomide (n=25)                                                                          | 86,7 %                       | 63,9 %                       | 54,1 %                       | 24 %                         | 17 мес/months                                                                                             |
|                                                                       | Бевацизумаб + Иринотекан/<br>Bevacizumab + Irinotecan (n=16)                                                 | 93,3 %                       | 46,7 %                       | 26,7 %                       | –                            | 12 мес/months                                                                                             |
| Лучевая<br>терапия/<br>Radiation<br>therapy<br>(n=56)                 | Дистанционная лучевая терапия/<br>External beam radiation therapy<br>(n=8)                                   | 87,5 %                       | 43,8 %                       | 32 %                         | 16 %                         | 18 мес/months                                                                                             |
|                                                                       | Нейтронная терапия/<br>Neutron therapy (n=15)                                                                | 93,3 %                       | 46,7 %                       | –                            | –                            | 12 мес/months                                                                                             |
|                                                                       | СТЛТ/<br>Stereotactic radiotherapy (n=25)                                                                    | 96,0 %                       | 64,0 %                       | 40 %                         | 18,2 %                       | 16 мес/months                                                                                             |
|                                                                       | СФНТ/Combined photon–neutron<br>radiation therapy (n=8)                                                      | 98,9 %                       | 87,0 %                       | 62,5 %                       | 31,3 %                       | 47 мес/months                                                                                             |
| Химиолуче-<br>вое лечение/<br>Chemoradia-<br>tion treatment<br>(n=28) | Дистанционная лучевая<br>терапия + химиотерапия/<br>External beam radiation therapy +<br>chemotherapy (n=13) | 91,4 %                       | 38,6 %                       | 15,4 %                       | –                            | 13 мес/months                                                                                             |
|                                                                       | Нейтронная<br>терапия + химиотерапия/<br>Neutron therapy + chemotherapy<br>(n=3)                             | 91,7 %                       | 66,7 %                       | 41,7 %                       | –                            | 9 мес/months                                                                                              |
|                                                                       | СТЛТ + химиотерапия/<br>Stereotactic radiation therapy +<br>chemotherapy (n=12)                              | 96,3 %                       | 66,7 %                       | 33,3 %                       | 16,7 %                       | 23 мес/months                                                                                             |

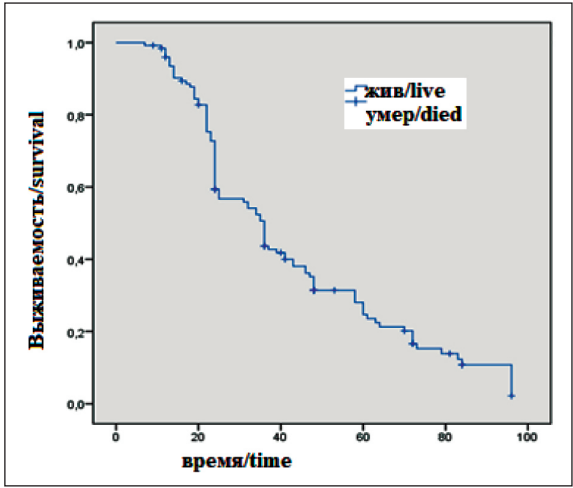


Рис. 2. Показатели общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных высокозлокачественных глиом головного мозга, мес  
Fig. 2. Overall survival rates in patients with progression of primary high-grade glioma, months

59,4 %, 3-летняя ОВ – 46,1 %, 5-летняя ОВ – 31,3 %. Метод-специфическая ОВ – 15 мес (рис. 2).

Анализируя результаты лечения с учетом выбранного варианта терапии, мы не выявили значимых различий ( $p=0,79$ ), но отметили, что наибольшие показатели метод-специфической выживаемости были в подгруппе больных, получивших лучевую терапию, – 47 мес, а именно при сочетанном курсе СФНТ. При химиолучевом лечении наиболее эффективным оказалась СТЛТ с последующей монокимиотерапией темозоломидом – 23 мес. При оценке эффективности химиотерапевтического компонента отмечено незначительное преимущество, без значимых различий при назначении темозоломида в монорежиме в сравнении со схемой бевацизумаб + иринотекан – 17 и 12 мес ( $p=0,87$ ) (табл. 2).

Показатель ОВ у пациентов с прогрессированием глиом головного мозга низкой степени злокачественности, как и ожидалось, был значительно выше – 130 мес, 1-летняя ОВ – 97,4 %; 5-летняя – 80,3 %. Метод-специфическая ОВ – 60 мес (рис. 3). Анализ показателей метод-специфической выживаемости у больных с прогрессированием НЗГ головного мозга, как и в случае с ВЗГ, продемонстрировал,

Таблица 3/Table 3

Выживаемость пациентов с прогрессированием первичных НЗГ головного мозга в зависимости от варианта лечения

Survival rates in patients with progression of primary low-grade glioma according to treatment option

| Вариант лечения/<br>Treatment option                 |                                                                                                         | 1-летняя ОВ/<br>1 year OS | 3-летняя ОВ/<br>3 year OS | 5-летняя ОВ/<br>5 year OS | Метод-специфическая<br>ОВ (ОВ без прогрессии)/<br>Method-specific OS (OS<br>without progression) |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Химио-<br>терапия/<br>Chemotherapy<br>(n=12)         | Темозоломид/<br>Temozolomide (n=12)                                                                     | 91,9 %                    | 87,0 %                    | 78,9 %                    | 24 мес/months                                                                                    |
|                                                      | Дистанционная лучевая терапия/<br>External beam radiation therapy<br>(n=7)                              | 83,0 %                    | 56,3 %                    | —                         | 10 мес/months                                                                                    |
| Лучевая тера-<br>пия/ Radiation<br>therapy<br>(n=28) | Сочетанная фотонно-нейтронная<br>лучевая терапия/<br>Combined photon-neutron<br>radiation therapy (n=8) | 97,3 %                    | 89,4 %                    | 83,0 %                    | 72 мес/months                                                                                    |
|                                                      | Стереотаксическая лучевая<br>терапия/ Stereotactic radiation<br>therapy (n=13)                          | 96,4 %                    | 87,2 %                    | 82,3 %                    | 60 мес/months                                                                                    |

что лучшие результаты получены при СФНТ и СТЛТ – 72 и 60 мес соответственно ( $p=0,47$ ), что, на наш взгляд, свидетельствует о том, что сочетание нейтронной терапии и повторного курса дистанционной лучевой терапии позволяет преодолевать радиорезистентность и оказывает более значимый эффект по сравнению с самостоятельным курсом дистанционной лучевой терапии. В отношении метода СТЛТ, вероятнее всего, высокие результаты лечения связаны с относительно небольшими размерами опухолевых очагов (до 3 см), тогда как дистанционная лучевая терапия в большинстве случаев проводилась при опухолях размерами  $>3$  см (табл. 3).

Анализируя результаты лечения больных с трансформацией НЗГ головного мозга в высокозлокачественные глиомы, установили, что метод-специфическая ОВ у данных больных была значительно ниже – 32 мес, ОВ – 98 мес (рис. 4). Одним из важных моментов нашей работы стало определение дальнейшей тактики лечения пациентов с трансформацией. Основной вопрос, возникший у нас: «Необходимо ли проводить курсы химиотерапии темозоломидом, рекомендованные для больных с прогрессированием глиом низкой степени злокачественности, или лечение должно быть более агрессивным и предусматривать

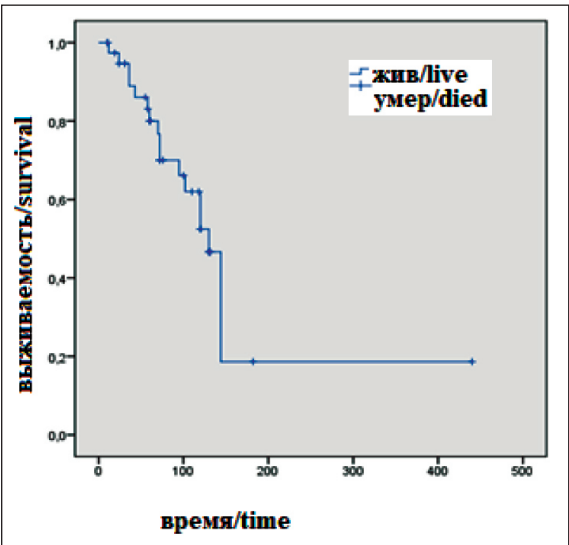


Рис. 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с прогрессированием низкокзлокачественных глиом головного мозга, мес

Fig. 3. Overall survival rates in patients with progression of low-grade brain glioma, months

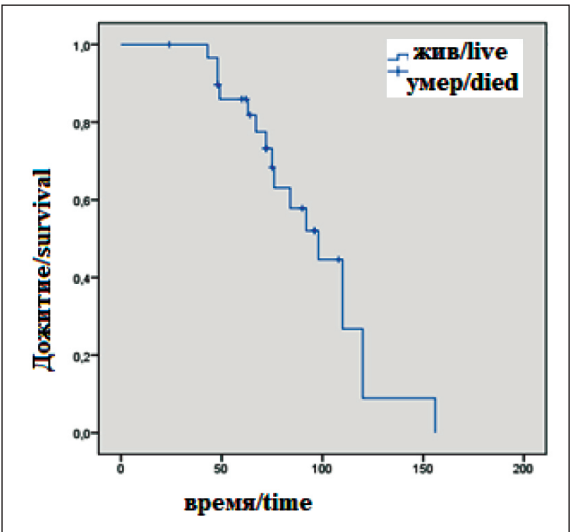


Рис. 4. Показатели общей выживаемости у пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы, мес

Fig. 4. Overall survival rates in patients with transformation of low-grade glioma into high-grade gliomas, months

Таблица 4/Table 4

**Показатели выживаемости у пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы в зависимости от варианта лечения**  
**Survival rates in patients with the transformation of low-grade glioma to high-grade glioma according to treatment option**

| Вариант лечения/<br>Treatment                           |                                                                                                                                              | 1-летняя ОВ/<br>1 year OS | 3-летняя ОВ/<br>3 year OS | 5-летняя<br>ОВ/<br>5 year OS | Метод-специфическая<br>ОВ (ОВ без прогрессии)/<br>Method-specific OS (OS<br>without progression) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Химиотерапия/<br>Chemotherapy<br>(n=8)                  | Темозоломид/<br>Temozolomide (n=8)                                                                                                           | 98,9 %                    | 85,7 %                    | 68,6 %                       | 12 мес/months                                                                                    |
| Лучевая терапия/<br>Radiation therapy<br>(n=10)         | Дистанционная лучевая<br>терапия/ External beam radia-<br>tion therapy (n=10)                                                                | 92,3 %                    | 86,4 %                    | 64,0 %                       | 24 мес/months                                                                                    |
| Химиолучевая<br>терапия/<br>Chemoradiotherapy<br>(n=17) | Дистанционная лучевая<br>терапия + химиотерапия/<br>External radiation therapy +<br>chemotherapy (n=13)                                      | 99,5 %                    | 91,3 %                    | 87,5 %                       | 32 мес/months                                                                                    |
|                                                         | Сочетанная фотонно-<br>нейтронная лучевая терапия<br>+ химиотерапия/<br>Combined photon-neutron<br>radiation therapy +<br>chemotherapy (n=4) | 100 %                     | 89,3 %                    | 50,3 %                       | 38 мес/months                                                                                    |

сочетание лучевого с химиотерапевтическим компонентом, как при высокозлокачественных глиомах?» Мы не получили значимых различий ввиду небольшого количества больных, включенных в исследование, но отметили тенденцию к увеличению показателя метод-специфической ОВ при химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией в самостоятельном варианте – 38 и 12 мес соответственно ( $p=0,78$ ) (табл. 4).

В целом, была очевидна разница в применении лучевой терапии (фотонной дистанционной или СФНТ) в сочетании с химиотерапией по сравнению с изолированным применением этих методов у пациентов с трансформацией степени дифференцировки глиом и увеличением степени злокачественности. По всей видимости, момент трансформации в высокозлокачественный тип определил эффективность влияния химиотерапевтического компонента аналогично тому, что характерно при лечении первичных глиом высокой степени злокачественности.

Еще одной задачей данного исследования стала оценка влияния хирургического вмешательства на результаты лечения прогрессирующих опухолей. Отмечена тенденция к увеличению показателей ОВ у повторно оперированных больных как с прогрессированием ВЗГ, так и НЗГ головного мозга – 17 и 72 мес, тогда как у неоперированных пациентов эти показатели составили 13 и 60 мес ( $p=0,60$ ).

Оценивая эффективность проведенного лечения с позиции лучевых осложнений, мы отметили ран-

ние лучевые реакции в виде тошноты и головных болей, не превышающие пороговые значения, – в 3–5 % случаев и только у больных, получавших СФНТ.

При динамическом наблюдении всем пациентов один раз в 6 мес выполнялось контрольное МРТ головного мозга с контрастным усилением – для оценки динамики процесса после лечения, исключения дальнейшего продолженного роста опухоли и поздних лучевых осложнений. У 2 пациентов, получивших СТЛТ, отмечены явления постлучевого некроза, по поводу чего назначена терапия бевацизумабом, с положительным эффектом. Поздних лучевых осложнений у больных, получивших повторную лучевую терапию другими методами, не зафиксировано.

### Закключение

На основании полученных данных мы пришли к предварительному заключению, что всем пациентам с продолженным ростом глиом головного мозга рекомендована реоперация при отсутствии противопоказаний. Методом выбора при лечении процедур как высокозлокачественных, так и низкозлокачественных глиом головного мозга, на наш взгляд, является проведение СФНТ. При процедурах низкозлокачественных глиом также эффективна СТЛТ. Лечение пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в ВЗГ должно включать комбинацию методов и проведение повторного курса химиолучевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
2. Salvati M., Bruzzaniti P., Relucanti M., Nizzola M., Familiari P., Giugliano M., Scafa A.K., Galletta S., Li X., Chen R., Barbaranelli C., Frati A., Santoro A. Retrospective and Randomized Analysis of Influence and Correlation of Clinical and Molecular Prognostic Factors in a Monotherapy Series of 122 Patients with Glioblastoma Treated with STR or GTR. *Brain Sci.* 2020; 10(2): 91. doi: 10.3390/brainsci10020091.
3. Tom M.C., Park D.Y.J., Yang K., Leyrer C.M., Wei W., Jia X., Varra V., Yu J.S., Chao S.T., Balagamwala E.H., Suh J.H., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Prayson R.A., Stevens G.H.J., Peereboom D.M., Ahluwalia M.S., Murphy E.S. Malignant Transformation of Molecularly Classified Adult Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1106–12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.025.
4. Wen P.Y., Weller M., Lee E.Q., Alexander B.M., Barnholtz-Sloan J.S., Barthel F.P., Batchelor T.T., Bindra R.S., Chang S.M., Chiocca E.A., Cloughesy T.F., DeGroot J.F., Galanis E., Gilbert M.R., Hegi M.E., Horbinski C., Huang R.Y., Lassman A.B., Le Rhun E., Lim M., Mehta M.P., Mellinghoff I.K., Mimmitt G., Nathanson D., Platten M., Preusser M., Roth P., Sanson M., Schiff D., Short S.C., Taphoorn M.J.B., Tonn J.C., Tsang J., Verhaak R.G.W., von Deimling A., Wick W., Zadeh G., Reardon D.A., Aldape K.D., van den Bent M.J. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020; 22(8): 1073–1113. doi: 10.1093/neuonc/noaa106.
5. Zhao Y.H., Wang Z.F., Pan Z.Y., Péus D., Delgado-Fernandez J., Pallud J., Li Z.Q. A Meta-Analysis of Survival Outcomes Following Reoperation in Recurrent Glioblastoma: Time to Consider the Timing of Reoperation. *Front Neurol.* 2019; 10: 286. doi: 10.3389/fneur.2019.00286.
6. Nahed B.V., Redjal N., Brat D.J., Chi A.S., Oh K., Batchelor T.T., Ryken T.C., Kalkanis S.N., Olson J.J. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015; 125(3): 609–30. doi: 10.1007/s11060-015-1910-2.
7. Wick W., Gorlia T., Bendszus M., Taphoorn M., Sahm F., Harting I., Brandes A.A., Taal W., Domont J., Idbaih A., Campone M., Clement P.M., Stupp R., Fabbro M., Le Rhun E., Dubois F., Weller M., von Deimling A., Golfopoulou V., Bromberg J.C., Platten M., Klein M., van den Bent M.J. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1954–63. doi: 10.1056/NEJMoa1707358.
8. Wei W., Chen X., Ma X., Wang D., Guo Z. The efficacy and safety of various dose-dense regimens of temozolomide for recurrent high-grade glioma: a systematic review with meta-analysis. *J Neurooncol.* 2015; 125(2): 339–49. doi: 10.1007/s11060-015-1920-0.
9. Buglione M., Pedretti S., Poliani P.L., Liserre R., Gipponi S., Spina G., Borghetti P., Pegurri L., Saiani F., Spiazzi L., Tesini G., Uccelli C., Triggiani L., Magrini S.M. Pattern of relapse of glioblastoma multiforme treated with radical radio-chemotherapy: Could a margin reduction be proposed? *J Neurooncol.* 2016; 128(2): 303–12. doi: 10.1007/s11060-016-2112-2.
10. Morris S.L., Zhu P., Rao M., Martir M., Zhu J.J., Hsu S., Bal-lesler L.Y., Day A.L., Tandon N., Kim D.H., Shepard S., Blanco A., Esquenazi Y. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019; 127: 523–33. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.193.
11. Saeed A.M., Khairnar R., Sharma A.M., Larson G.L., Tsai H.K., Wang C.J., Halasz L.M., Chinnaiyan P., Vargas C.E., Mishra M.V. Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Proton Beam Therapy Reirradiation: Analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Adv Radiat Oncol.* 2020; 5(5): 978–83. doi: 10.1016/j.adro.2020.03.022.
12. Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(3): 67–71. [Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Z.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron therapy in the treatment of radioresistant malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(3): 67–71. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-67-71.
13. Мусабаева Л.И., Головков В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1(2): 88–94. [Musabaeva L.I., Golovkov V.M. Fast neutron therapy for cancer patients. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1(2): 88–94. (in Russian)].
14. Кандакова Е.Ю., Важеннин А.В., Кузнецова А.И., Важеннин И.А., Панышин Г.А., Цаллагова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. *Вестник научного центра Рентгенодиагностики.* 2014(14). [Kandakova E.YU., Vazhenin A.V., Kuznecova A.I., Vazhenin I.A., Pan'shin G.A., Callanova Z.S. The results of combined photon-neutron therapy in conditions of an escalation of the neutron dose in the general course of combined photon-neutron therapy. *Bulletin of the X-ray Radiology Research Center.* 2014(14). (in Russian)].

Поступила/Received 11.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 15.11.2022

Принята к публикации/Accepted 30.11.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сарычева Марина Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). E-mail: Pimenovamm@mail.ru. SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

**Важенин Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, и.о. ректора, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

**Доможирова Алла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия); ученый секретарь, ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0806-3164.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Сарычева Марина Михайловна**: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи.

**Важенин Андрей Владимирович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Доможирова Алла Сергеевна**: 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

**Marina M. Sarycheva**, MD, PhD, radiotherapist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: Pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

**Andrey V. Vazhenin**, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Acting Rector, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

**Alla S. Domozhirova**, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia); Scientific Secretary, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0806-3164.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Marina M. Sarycheva**: research concept and design, statistical processing, compilation of a draft manuscript.

**Andrey V. Vazhenin**: scientific data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

**Alla S. Domozhirova**: scientific data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

***Funding***

*This study required no funding.*

***Conflict of interests***

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127  
УДК: 618.19-006.6-08-059:615.849.1

Для цитирования: Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Середа Е.Е., Фролова И.Г., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Старцева Ж.А. Комбинированное лечение операбельного рака молочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 119–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127

For citation: Alaichiev N.A., Usynin E.A., Kondakova I.V., Sereda E.E., Frolova I.G., Doroshenko A.V., Garbukov E.Yu., Startseva Zh.A. Combined modality treatment of operable breast cancer using intraoperative radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 119–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127

### КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Алайчиев, Е.А. Усынин, И.В. Кондакова, Е.Е. Середа, И.Г. Фролова,  
А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Ж.А. Старцева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com

#### Аннотация

**Цель исследования** – изучить литературные данные, посвященные эффективности комбинированного лечения с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) у больных операбельным раком молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** По теме найдено 110 зарубежных и российских публикаций (2000–21 гг.), представленных в базах данных Scopus, Pubmed, Elibrary и других, ключевыми словами поиска явились: рак молочной железы, местный рецидив, интраоперационная лучевая терапия и методика облучения. Более значимые из них (45) включены в данный литературный обзор. **Результаты.** Лучевая терапия занимает важнейшее место в программе органосохраняющего лечения РМЖ. Многочисленными рандомизированными исследованиями за рубежом и в России было показано, что применение послеоперационной лучевой терапии резко уменьшает число локорегионарных рецидивов. Использование ИОЛТ как эффективного метода профилактики рецидивов по сравнению со стандартной послеоперационной адъювантной лучевой терапией является важным направлением в радиационной онкологии. **Заключение.** Использование ИОЛТ в комбинированном лечении операбельного РМЖ должно быть дифференцировано и основано на совокупности клинико-морфологических факторов прогноза заболевания. Так, для различных молекулярных подтипов РМЖ характерны значительные отличия в патогенезе и ответе на проводимую терапию. Актуальным остается дальнейшее изучение эффективности ИОЛТ с целью выделения группы пациенток с абсолютными показаниями для проведения указанной методики.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, органосохраняющая операция, рецидив, интраоперационная лучевая терапия.

### COMBINED MODALITY TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER USING INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY

N.A. Alaichiev, E.A. Usynin, I.V. Kondakova, E.E. Sereda, I.G. Frolova,  
A.V. Doroshenko, E.Yu. Garbukov, Zh.A. Startseva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russia  
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com

## Abstract

**Objective of the study:** To review worldwide literature data on the efficacy of combined modality treatment including intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with operable breast cancer (BC). **Material and Methods.** Of 110 publications (2000–2021) available from Scopus, Pubmed, Elibrary and other databases, using the key “breast cancer”, “local recurrence”, “intraoperative radiotherapy” and “radiation technique”, 45 were included in the literature review. **Results.** Radiotherapy is of paramount importance in the organ-preserving treatment of breast cancer, as numerous randomised studies have shown that the use of post-operative radiotherapy dramatically reduces the number of locoregional recurrences. The use of IORT as an effective method of relapse prevention compared to standard postoperative adjuvant radiotherapy is an important trend in radiation oncology. **Conclusion.** The use of IORT in combination treatment modality for operable breast cancer should be differentiated and based on clinical and morphological prognostic factors. Different molecular subtypes of breast cancer are characterized by significant differences in pathogenesis and response to therapy. Further studies on the effectiveness of IORT are required to identify a group of patients with absolute indications for the use of IORT.

**Key words:** breast cancer, organ-preserving surgery, recurrence, intraoperative radiotherapy.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование и одна из ведущих причин летальности у женщин в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре опухолей женской репродуктивной системы. Ежегодно в мире выявляется более 2 млн новых случаев, в Российской Федерации за 2020 г. число заболевших РМЖ составило более 70 тыс. человек. Удельный вес I–II стадии из общего числа впервые выявленных случаев РМЖ составляет около 71,6 % [1, 2].

Исследования в области радиобиологии опухолей в 80–90-х гг. прошлого века привели к использованию новых способов лучевой терапии в лечении онкологических больных, что позволило развивать органосохраняющую хирургию РМЖ [3]. Ключевым моментом органосохраняющей хирургии раннего рака молочной железы остается проблема рецидива опухоли. Согласно данным литературы, от 60 до 80 % местных рецидивов локализуются в ложе удаленной опухоли и/или рядом с ним [4, 5]. Эффективным способом снижения риска возникновения рецидива является проведение лучевой терапии на всю оставшуюся часть молочной железы (WBRT – Whole Breast Radiotherapy) после органосохраняющих операций (ОСО), что подтверждено большим количеством проведенных исследований [6–10].

По данным крупного обзора рандомизированных исследований, проведенных в период до 2000 г. и включающих 42 тыс. больных РМЖ, присоединение послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) к формирующемуся комбинированному подходу лечения раннего РМЖ привело к улучшению безрецидивной выживаемости на 17,4 % [11]. В настоящее время, согласно рекомендациям American Society for Radiation Oncology (ASTRO), после выполнения ОСО показана дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме гипофракционирования суммарной очаговой дозы (СОД)

40–42,5 Гр за 15–16 фракций, а также может быть использован режим облучения в СОД 45–50,4 Гр за 25–28 фракций [5, 12, 13]. Дополнительно предлагается подведение источника облучения на область послеоперационного рубца (“boost”) пациентам с высоким риском рецидива в дозе 10–16 Гр, последовательно после ДЛТ. Кроме того, используется интегрированный режим (методика «поле в поле»), когда подразумевается ежедневное облучение ложа удаленной опухоли в дозе 0,3–0,4 Гр. В качестве излучения могут быть использованы как электроны, так и фотоны [14].

В исследовании EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) фазы III представлен 20-летний опыт наблюдения за 5318 больными и продемонстрировано значимое (с 13 до 9 %,  $p=0,0001$ ) снижение показателей ипсилатеральных рецидивов в группе с boost СОД 16 Гр [15]. Однако проведение адъювантной лучевой терапии в ряде случаев может сопровождаться развитием лучевых осложнений со стороны нормальных органов и тканей. Наряду с этим одним из ограничений буст-терапии является высокая частота развития лучевого фиброза [16].

## Ускоренное частичное облучение молочной железы

В целях снижения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани был разработан ряд методов, предполагающих облучение только области ложа удаленной опухоли и получивших общее название Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) – ускоренное частичное облучение молочной железы. В клинической практике доступны многочисленные методы APBI, включая внутритканевую брахитерапию с применением мультикатетерных и баллонных аппликаторов, 3D-конформное облучение и интраоперационную лучевую терапию. Показаниями к проведению APBI, согласно критериям Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) и ASTRO, служат: возраст старше

50 лет; инвазивная протоковая карцинома pT1 (менее 2 см); отсутствие опухолевых клеток на краях резекции на расстоянии более 2 мм; отсутствие лимфоваскулярной инвазии и герминальных BRCA-мутаций, ER-позитивный статус; выявленная при скрининге протоковая карцинома in situ, размером менее 2,5 см, G1/2, с расстоянием от края хирургической резекции до опухоли более 3 см (таблица) [17–19].

Мультикатетерная внутритканевая брахитерапия (МВБ) разделяется на высокодозную (HDR – high dose rate brachytherapy) и низкодозную (LDR – low dose rate brachytherapy). Часто HDR брахитерапия проводится в течение пяти дней до СОД 34 Гр (10 фракций) с использованием пустотелых катетеров (интрастатов), таких как Харрисона–Андерсона–Мика (НАМ) или «superflab». Согласно парижской системе, иглы гибких аппликаторов помещаются в ложе удаленной опухоли на расстоянии 1–1,5 см друг от друга в нескольких плоскостях. В качестве источника облучения используется  $^{192}\text{Ir}$  или  $^{137}\text{Cs}$  [20, 21]. МВБ является методом ЛТ с самым высоким уровнем научных доказательств в отношении эффективности АРБИ при снижении ри-

ска локального рецидива [22, 23]. Однако данный способ, как и баллонная брахитерапия, оказался достаточно затратным по стоимости и сложным при установке интрастатов [24]. Кроме того, поскольку это инвазивная методика, то существует риск развития инфекции в послеоперационном периоде. По данным А. Budruk et al., после МВБ раневая инфекция и расхождение швов наблюдались в 25 % случаев [25].

ГЕС-ESTRO провел рандомизированное исследование 3-й фазы у 1323 больных с ранней формой РМЖ (T1–2N0M0). Лечение включало: органосохраняющую операцию с последующей (или адъювантной) дистанционной лучевой терапией (n=551) 25 фракций по 2 Гр в день, СОД 50 Гр, МВБ (n=633) 10 фракций по 3,4 Гр 2 раза в день, СОД 34 Гр. После 5 лет наблюдения частота местных рецидивов в группе МВБ составила 1,44 % по сравнению с 0,92 % при ДЛТ [23].

Так называемая баллонная брахитерапия проводится с применением устройства «Mammosite» и представляет собой двухкамерный катетер, при этом через большой канал транспортируется в центр баллона источник  $^{192}\text{Ir}$ , а маленький канал

Таблица/Table

### Рекомендации ASTRO/GEC-ESTRO по проведению ускоренного частичного облучения молочной железы [17–19]

#### ASTRO/GEC-ESTRO guidelines for accelerated partial breast irradiation [17–19]

| Фактор/Factor                                                               | Показания к проведению ускоренного частичного облучения молочной железы/<br>Indications for accelerated partial irradiation of the breast                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст/Age                                                                 | >50 лет/>50 years                                                                                                                                                                 |
| BRCA 1/2 мутация/BRCA 1/2 mutation                                          | Нет/No                                                                                                                                                                            |
| Размер опухоли/Tumor size                                                   | ≤2 см – ASTRO ≤3 см – GEC-ESTRO/<br>≤2 cm – ASTRO ≤ 3cm – GEC-ESTRO                                                                                                               |
| Края резекции/Resection margins                                             | Негативные от 2 мм/Negative from 2 mm                                                                                                                                             |
| Степень дифференцировки/Tumor grade                                         | Любая/Any                                                                                                                                                                         |
| Инвазия в лимфатические сосуды/<br>Invasion into lymphatic vessels          | Нет/No                                                                                                                                                                            |
| ER/ER                                                                       | Позитивный/Positive                                                                                                                                                               |
| Мультицентричность/Multicentricity                                          | Только уницентрический/Only unicentric                                                                                                                                            |
| Мультифокальность/Multifocality                                             | Клинически унифокальный, по результатам морфологического исследования – в пределах 2 см от основного очага/<br>Clinically unifocal, morphologically within 2 cm of the main focus |
| Гистологическая форма/Histological form                                     | Инвазивный протоковый или муцинозный, тубулярный и коллоидный рак/<br>Invasive ductal or mucinous, tubular, and colloidal cancer                                                  |
| Протоковая карцинома in situ/<br>Ductal carcinoma in situ                   | Возможно – ASTRO/ недопустимо – GEC-ESTRO/<br>Possible – ASTRO/ unacceptable – GEC-ESTRO                                                                                          |
| Экстенсивный внутрипротоковый компонент/<br>Extensive intraductal component | Недопустимо/Unacceptable                                                                                                                                                          |
| Дольковая карцинома in situ/<br>carcinoma in situ                           | Допустимо/Allowed                                                                                                                                                                 |
| N стадия/N stage                                                            | pN <sub>0</sub>                                                                                                                                                                   |
| Удаление лимфоузлов/Removal of lymph nodes                                  | Исследование сторожевого лимфоузла или аксиллярная лимфаденэктомия/<br>Investigation of sentinel lymph node or axillary lymphadenectomy                                           |
| Неоадъювантная терапия/Neoadjuvant therapy                                  | Недопустимо/Unacceptable                                                                                                                                                          |



используется для заполнения баллона жидкостью. Облучение проводят в течение пяти дней в РОД 3,4–4 Гр, СОД 32–34 Гр (8–10 фракций). Диаметр баллона может достигать 5–6 см, при таких параметрах доза на его поверхности составляет около 200 % [26]. Однако важно подчеркнуть, что источник излучения всего один и расположен он в центре баллона, при асимметричных формах поля облучения происходит неравномерный захват облучаемого объема [27]. Кроме того, показано, что кожная токсичность была выше в группе с применением устройства «Mammosite», чем в группе МВБ (42,9 vs 17,3 %) [28].

Неинвазивным методом АРВИ является 3D-конформное облучение молочной железы, которое благодаря использованию многолепестковых коллиматоров позволяет сформировать поле облучения необходимой величины и конфигурации. Многолепестковые коллиматоры позволяют синхронизировать процесс лучевой терапии с дыхательными движениями для снижения лучевой нагрузки на ткань легких. Наиболее часто используемой схемой фракционирования является проведение облучения в РОД 3,8 Гр 2 раза в день, СОД 38 Гр (всего 10 фракций). Основным недостатком данного метода является необходимость горизонтальной укладки пациентки на животе для помещения молочной железы в отверстие стола, чтобы отвести мишень облучения от критических органов и ограничить ее подвижность, вызываемую дыхательными движениями грудной клетки [29].

Исследование NSABP B-39/RTOG 0413 является уникально выполненной рандомизированной работой, где сравнивалась эффективность сразу нескольких методов АРВИ с группой WBRT. В него включено 4216 пациенток с инвазивным РМЖ за период с 2005 по 2013 г. После выполнения ОСО часть пациенток была отобрана для проведения WBRT (n=2109) в режиме стандартного фракционирования РОД 2,0 Гр, СОД 50 Гр (25 фракций). В случае применения мультикатетерной (n=120) и баллонной (n=451) брахитерапии использовался РОД 3,4 Гр дважды в день, СОД 34 Гр (10 фракций), а в случае проведения 3D-конформной ЛТ (n=1536) – РОД 3,85 Гр дважды в день, СОД 38,5 Гр (10 фракций). При медиане наблюдения 10,2 года кумулятивная частота возникновения рецидива составила 4,6 % в группе АРВИ и 3,9 % в группе WBRT [30].

Несомненно, перспективным является выбор интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), представляющей собой воздействие на ложе удаленной опухоли однократной дозы ионизирующего излучения. С этой целью используются, по крайней мере, четыре портативных устройства: аппарат Intrabeam (Carl Zeiss, Германия), генерирующий низковольтное рентгеновское излучение (20–50 кВ), и мобильные ускорители, производя-

щие пучок электронов энергией 4–12 МэВ (Liac, Novac-7, Sordina, Италия и Mobetron, Intraop, США).

В институте онкологии Милана органосохраняющее лечение РМЖ начали применять в 90-е гг. XX в. При этом изучалась эффективность разработанной методики – ИОЛТ в монорежиме (21 Гр) на аппарате Novac-7 с применением энергии электронов, а метод был назван ELIOT (Electron Intraoperative Therapy) [31].

Время проведения облучения на ускорителях находится в пределах от 3 до 5 мин. По расчетам U. Veronosi et al. [31], проведенная ИОЛТ с однократной дозой 21 Гр эквивалентна 60 Гр в стандартном режиме. Энергия электронов (3–12 МэВ) направляется непосредственно в операционную рану при помощи коллиматоров диаметром от 4 до 10 см, при этом облучение проникает на глубину 1–3 см от поверхности операционной раны. Особенностью интраоперационной электронной лучевой терапии, благоприятно отличающей ее от других методик парциального облучения молочной железы, является высокая однородность дозы [27].

Близкофокусная ИОЛТ рентгеновским пучком получила название TARGIT – Targeted Intraoperative Radiotherapy. Наиболее часто используемый рентгеновский аппарат – Intrabeam, в котором используется несколько сферических аппликаторов от 1,5 до 5 см в диаметре. При проведении лучевой терапии с аппликатором 3,5 см в диаметре доза 20 Гр доставляется на глубину 1 мм, 5 Гр – на 10 мм и 1 Гр – на глубину 27 мм в течение 20 мин [32]. Очевидным преимуществом ИОЛТ, по утверждению G. Suralik et al., является экономический выигрыш. Стоимость одного сеанса ИОЛТ, по подсчетам на 2020 г., составляла 1070 \$ США, тогда как мультикатетерная внутритканевая брахитерапия стоит дороже (4126 \$ США), как и аппликаторы для баллонной брахитерапии (2750 \$ США) [24].

Примерно в 40 % случаев микроскопические фокусы локализуются в пределах 2–3 см от опухоли, что заставляет обратить особое внимание на индексный квадрант [33]. Между тем при буст-облучении, направленном на область послеоперационного рубца, вероятность «пространственного промаха» выше, чем при ИОЛТ, что может привести к возникновению рецидива на ипсилатеральной стороне [34, 35]. Еще одно преимущество ИОЛТ состоит в предотвращении репопуляции остаточных опухолевых клеток, поскольку исключается интервал времени между хирургическим вмешательством и фракциями адьювантной лучевой терапии. Исходя из этих данных, можно сказать, что преимущество идеи использования ИОЛТ заключается в отсутствии «географического и/или временного промаха» [36].

J. Vaidya et al. продемонстрировали, что ИОЛТ увеличивает длительность операции всего на 5–45 мин, однако значительно сокращает время

проведения адъювантной ЛТ [32]. Также были опубликованы результаты исследования, в котором применение ИОЛТ позволило у 80 % больных полностью исключить адъювантную лучевую терапию (АЛТ) [37].

### Результаты клинических исследований

R. Orecchia et al. опубликовали результаты исследования оценки эффективности ELIOT фазы III по сравнению со стандартной лучевой терапией. Рандомизированное исследование включало 1305 пациенток, разделенных на две группы. В одной группе (n=651) проводилась интраоперационная электронная лучевая терапия в дозе 21 Гр, во второй группе (n=654) – лучевая терапия на всю молочную железу в стандартном режиме (РОД 2,0 Гр, 25 фракций, СОД 50 Гр, +10 Гр boost). Показаниями к проведению ИОЛТ служили: возраст старше 48 лет; инвазивная протоковая карцинома; размер опухоли  $\leq 2,5$  см; уницентрический тип роста опухоли; отсутствие опухоли по краям резекции и метастазов в аксиллярные лимфоузлы. Средний срок наблюдения пациенток – 12,4 года. Частота местных рецидивов в группе с ИОЛТ за 5 лет наблюдения составила 4,2 %, за 10 лет – 8,1 %, за 15 лет – 12,6 %. В группе с полным курсом АЛТ показатели локального контроля составили за 5 лет – 0,5 %, за 10 лет – 1,1 %, за 15 лет – 2,2 %. Не отмечено значимой разницы в общей выживаемости за указанные периоды наблюдения (96,8; 90,7; 83,1 % – в группе с ИОЛТ vs 96,8; 92,7; 82,4 % – в группе с ДЛТ). Косметический эффект был значительно выше у пациенток с ИОЛТ [38].

J. Vaidya et al. (2020) представили данные крупнейшего международного многоцентрового рандомизированного исследования, состоящего из нескольких фаз – TARGIT-A, в которое были включены 2298 пациенток в возрасте старше 45 лет из 32 клинических центров и 10 стран. Всем пациенткам с инвазивной карциномой молочной железы (T1–2 $\leq$ 3,5 см, N0–1) была выполнена ОСО. В основной группе (n=1140) проводилась ИОЛТ на аппарате INTRABEAM, в контрольной группе (n=1158) – стандартная ДЛТ. Основными критериями исключения из исследования были: билатеральное поражение молочных желез; мультифокальный рост опухоли; пациентки с герминальной мутацией в гене BRCA2; дольковый рак; обширный внутрипротоковый компонент (EIC – 25 % опухоли располагается в протоке); ранее облученная ипсилатеральная молочная железа; пациентки, получившие неоадъювантную системную терапию в качестве стартового метода лечения. Также была сформирована экспериментальная группа, в случае выявления факторов неблагоприятного прогноза заболевания (дольковая карцинома с обширным участком *in situ*, опухолевые эмболы в просвете сосудов, негативные края резекции  $\leq 1$  мм, N+, G3) по результатам окончательного

гистологического исследования этим больным дополнительно назначали ДЛТ в стандартном режиме. В течение 5-летнего периода наблюдения частота рецидивов при TARGIT составила 2,11 %, после ДЛТ – 0,95 % (p=0,0116). Однако в группе с ДЛТ отмечалось увеличение числа летальных исходов (56/1158 vs 42/1140), что в ряде случаев было связано с большим количеством сердечно-сосудистых осложнений [37].

Еще одно многоцентровое одностороннее проспективное исследование II фазы TARGIT-E (Iderly) включало 538 пациенток в возрасте  $\geq 70$  лет с низким риском прогрессирования опухоли. Всем больным выполнена ОСО на молочной железе с комбинацией ИОЛТ в дозе 20 Гр на аппарате INTRABEAM®. Дополнительно ДЛТ (46–50 Гр) назначалась пациенткам при наличии факторов неблагоприятного прогноза заболевания. По результатам исследования за пятилетний период наблюдения безрецидивная выживаемость составила 99,0 %, общая – 98,6 % [39].

Полученные результаты показали, что адаптированная к риску TARGIT-IORT, подводимая во время операции, эквивалентна традиционному облучению молочной железы в отношении частоты возникновения ипсилатерального рецидива. Численное преобладание выявленных рецидивов в группе ИОЛТ объясняется тем, что гораздо более высокая доля пациенток (1737 из 2298) в когорте TARGIT-A изначально имела высокий риск рецидивирования. В том же самом исследовании ELIOT лишь 23 % пациенток соответствовали требованиям ASTRO по проведению APBI. То есть анализ, проведенный еще в 2014 г., показал, что 5-летний риск локального рецидива составила 1,5 % для пациенток с низким риском прогрессирования. Иначе говоря, подбор наиболее благоприятной подгруппы пациенток на этапах лечения позволяет завершить местное лечение сразу же после лампэктомии с процедурой ИОЛТ [40, 41].

Интраоперационная лучевая терапия используется как в качестве APBI, так и классического «буста». G. Fastner et al. представили результаты анализа – HIOB (Hypofractionated Whole Breast Irradiation) [42]. В исследование включено 1119 больных РМЖ стадии T1–2N0M0 после ОСО. Все пациентки получили гипофракционированное облучение молочной железы (40,5 Гр) за 15 фракций, которому предшествовала интраоперационная электронная лучевая терапия (11,1 Гр). При медиане наблюдения 50 (0,7–104) мес ипсилатеральные рецидивы возникли у 2 больных. Лишь в 2 случаях косметический эффект был оценен как неприемлемый, что стало отличным результатом. В свою очередь, главный вопрос TARGIT-Boost, эквивалентны ли TARGIT-IORT с последующей облучением всей молочной железы (ИОЛТ-ДЛТ) традиционному подходу (ДЛТ-Boost), остался открытым [36].

Стоит отметить, что в России техническая возможность проведения ИОЛТ весьма ограничена и может быть использована лишь в онкологических учреждениях с соответствующей аппаратурой. С.И. Чумаченко и соавт. проанализировали взаимосвязь отдаленных результатов лечения с морфологическими параметрами РМЖ после ОСО с применением ИОЛТ (20 Гр). Выявленные рецидивы ( $n=3$ ) из числа всех исследуемых больных ( $n=104$ ) соответствовали трижды негативному и люминальному В подтипу РМЖ (G3), а также в одном случае рецидив ассоциировался с люминальным В HER2 (+) подтипом (G2), по истечении наблюдаемого срока (36 мес) [43].

Особое внимание привлекают данные ретроспективного анализа, проведенного А.Г. Манихасом и соавт. Были выполнены 273 секторальные резекции по поводу РМЖ I–IIA (T1–2N0M0) с использованием интраоперационной лучевой терапии на аппарате INTRABEAM (20 Гр). При медиане наблюдения 59 мес частота ипсилатеральных рецидивов составила 18 (6,6 %) случаев. Показатели безрецидивной выживаемости составили за 3 года наблюдения 98,5 %, за 5 лет – 96,4 %, что соответствует результатам рандомизированных исследований [44].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2005 г. изучается эффективность органосохраняющего лечения у больных операбельным раком молочной железы с применением смешанной лучевой терапии. Разработана и апробирована методика интраоперационной лучевой терапии на малогабаритном бетатроне МИБ–6Э с однократной дозой 10 Гр на ложе удаленной опухоли в сочетании с дистанционной гамма-терапией (ДГТ) до СОД 60–65 Гр по изоэффекту. В исследование входили 905 больных, получавших лечение с 2005 по 2015 г., с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ T1–2N0–1M0, в возрасте от 20 до 70 лет. В основной группе ( $n=746$ ) проводились ИОЛТ и ДЛТ, в контрольной группе ( $n=159$ ) – ДГТ в СОД 40–44 Гр, и дополнительно на область послеоперационного рубца выполняли электронную терапию на малогабаритном бетатроне 7 МэВ в режиме: РОД 3,0–4,0 Гр, СОД 15–18 изоГр. Переносимость сеанса интраоперационной лучевой терапии с однократной дозой 10 Гр у больных основной

группы во время выполнения хирургического вмешательства была вполне удовлетворительной. Побочных осложнений, связанных с проведением сеанса ИОЛТ, отмечено не было. Заживление раны происходило первичным натяжением, послеоперационный период протекал без особенностей. Местные рецидивы возникли у 11 (1,5 %) пациенток основной группы, тогда как в группе контроля число рецидивов составило 14 (8,8 %) случаев. Важно отметить, что в 4 из 11 случаев (0,5 %) основной группы рецидивы опухоли возникли в области послеоперационного рубца. В контрольной группе рецидивы РМЖ в области послеоперационного рубца наблюдались значимо чаще – у 8 (5,0 %) больных ( $p<0,05$ ). Различия 10-летней безрецидивной выживаемости оказались статистически значимыми ( $p<0,05$ ), в основной группе БРВ составила 97,3 %, в группе контроля – 88,9 %. Показатели безметастатической выживаемости в I и II группах составили 94,4 и 90,5 % соответственно ( $p<0,05$ ). Анализ результатов исследования показал, что у больных РМЖ, получавших сочетанную лучевую терапию (ИОЛТ и ДГТ), наблюдались значимо лучшие 10-летние показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости по сравнению с пациентками контрольной группы [45].

### Заключение

Использование ИОЛТ в комбинированном лечении операбельного РМЖ должно быть дифференцировано и основано на совокупности клинико-морфологических факторов прогноза заболевания. Для различных молекулярных подтипов РМЖ характерны значительные отличия в патогенезе и ответе на терапию, неодинаковая потенция к рецидивированию, лимфогенному и гематогенному метастазированию. Несмотря на большой мировой опыт применения ИОЛТ при ОСО у больных операбельным РМЖ, нет единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, сочетания с АЛТ. Неоднозначны ответы в отношении лучевых осложнений и косметического эффекта, что оказывает влияние на качество жизни больных. Поэтому актуальным остается дальнейшее изучение эффективности ИОЛТ с целью выделения группы пациенток с абсолютными показаниями для использования данной методики.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(4): 313.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М., 2021. 239 с. [Kaprין A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The status of cancer care for the population of Russia in 2020. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
3. Boyages J., Baker L. Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment. *Gland Surg*. 2018; 7(6): 576–95. doi: 10.21037/gs.2018.11.10.
4. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J., Cameron D.A., Dixon J.M.; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 266–73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015; 16(3).

5. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., Halberg F., Hoffman K., Horst K., Moran J., Patton C., Perlmutter J., Warren L., Whelan T., Wright J.L., Jaggi R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018; 8(3): 145–52. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012.
6. Fisher E.R., Anderson S., Tan-Chiu E., Fisher B., Eaton L., Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001; 91(8 s): 1679–87.
7. Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F. Local recurrences



- and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(1): 19–27. doi: 10.1093/jnci/87.1.19.
8. Veronesi U., Marubini E., Mariani L., Galimberti V., Luini A., Veronesi P., Salvadori B., Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 997–1003. doi: 10.1023/a:1011136326943.
  9. Gage I., Recht A., Gelman R., Nixon A.J., Silver B., Bornstein B.A., Harris J.R. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33(2): 245–51. doi: 10.1016/0360-3016(95)02001-R.
  10. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
  11. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y.; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366(9503): 2087–106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
  12. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., McCormick B., McQueen J.R., Pierce L.J., Powell S.N., Recht A., Taghian A.G., Vicini F.A., White J.R., Haffty B.G. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(1): 59–68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042.
  13. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R.; *START Trialists' Group*. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1086–94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
  14. Kindt I., Laenen A., Depuydt T., Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11(11). doi: 10.1002/14651858.CD011987.pub2.
  15. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P., Weltens C., Fourquet A., Jager J., Schinagel D., Oei B., Rodenhuis C., Horiot J.C., Struikmans H., Van Limbergen E., Kirova Y., Elkhuizen P., Bongartz R., Miralbell R., Morgan D., Dubois J.B., Remouchamps V., Mirimanoff R.O., Collette S., Collette L.; *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups*. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 47–56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015; 16(1).
  16. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J.J., Hoogenraad W.J., Oei S.B., Wärldam-Rodenhuis C.C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(22): 3259–65. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
  17. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A., Haffty B.G., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Julian T.B., Marks L.B., Todor D.A., Vicini F.A., Whelan T.J., White J., Wo J.Y., Harris J.R. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(4): 987–1001. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.031.
  18. Correa C., Harris E.E., Leonardi M.C., Smith B.D., Taghian A.G., Thompson A.M., White J., Harris J.R. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(2): 73–9. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007.
  19. Polgar C., Van Limbergen E., Pötter R., Kovács G., Polo A., Lyczek J., Hildebrandt G., Niehoff P., Guinot J.L., Guedea F., Johansson B., Ott O.J., Major T., Strnad V.; *GEC-ESTRO breast cancer working group*. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiation Oncol.* 2010; 94(3): 264–73. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.014.
  20. Pierquin C., Dutreix A., Paine C.H., Chassagne D., Marinello G., Ash D. The Paris system in interstitial radiation therapy. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* 1978; 17(1): 33–48. doi: 10.3109/02841867809127689.
  21. Strnad V., Major T., Polgar C., Lotter M., Guinot J.L., Gutierrez-Miguel C., Galalae R., Van Limbergen E., Guix B., Niehoff P., Lössl K., Hannoun-Levi J.M. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol.* 2018; 128(3): 411–20. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009.
  22. Hickey B.E., Lehman M., Francis D.P., See A.M. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7(7). doi: 10.1002/14651858.CD007077.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8.
  23. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G., Kauer-Dörner D., Knauerhase H., Major T., Lyczek J., Guinot J.L., Dunst J., Gutierrez Miguez C., Slampa P., Allgauer M., Lössl K., Polat B., Kovács G., Fischeidick A.R., Wendt T.G., Fietkau R., Hindemith M., Resch A., Kulik A., Arribas L., Niehoff P., Guedea F., Schlamann A., Pötter R., Gall C., Malzer M., Uter W., Polgar C.; *Groupe Européen de Curiothérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)*. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016; 387(10015): 229–38. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
  24. Suralik G., Rudra S., Dutta S.W., Yu J., Sanders J.C., Schad M.D., Janowski E.M., Su L., Libby B., Showalter S.L., Lobo J.M., Showalter T.N. Time-driven activity-based costing of a novel form of CT-guided high-dose-rate brachytherapy intraoperative radiation therapy compared with conventional breast intraoperative radiation therapy for early stage breast cancer. *Brachytherapy.* 2020; 19(3): 348–54. doi: 10.1016/j.brachy.2020.02.005.
  25. Budrukkar A., Pandit P., Wadasadawala T., Upreti R.R., Jalali R., Gupta S., Shet T., Parmar V., Badwe R., Sarin R. Impact of adjuvant systemic chemotherapy on wound healing and cosmetic outcome in 224 women treated with accelerated partial breast irradiation using interstitial brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16(5): 935–42. doi: 10.1016/j.brachy.2017.06.005.
  26. Tsai P.I., Ryan M., Meek K., Ryoo M.C., Tome M., Takasugi J., Haigh P., Difronzo L.A. Accelerated partial breast irradiation using the MammoSite device: early technical experience and short-term clinical follow-up. *Am Surg.* 2006; 72(10): 929–34. doi: 10.1177/000313480607201020.
  27. Nairz O., Deutschmann H., Kopp M., Würstbauer K., Kametriser G., Fastner G., Merz F., Reitsamer R., Menzel C., Sedlmayer F. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182(6): 342–8. doi: 10.1007/s00066-006-1580-2.
  28. Shah N.M., Tenenholz T., Arthur D., DiPetrillo T., Bornstein B., Cardarelli G., Zheng Z., Rivard M.J., Kaufman S., Wazer D.E. MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: factors that affect toxicity and cosmesis. *Cancer.* 2004; 101(4): 727–34. doi: 10.1002/cncr.20424.
  29. Jozsef G., Luxton G., Formenti S.C. Application of radiosurgery principles to a target in the breast: a dosimetric study. *Med Phys.* 2000; 27(5): 1005–10. doi: 10.1118/1.598965.
  30. Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R., Arthur D.W., Julian T.B., Rab-inovitch R.A., Kuske R.R., Ganz P.A., Parda D.S., Scheier M.F., Winter K.A., Paik S., Kuerer H.M., Vallow L.A., Pierce L.J., Mamounas E.P., McCormick B., Costantino J.P., Bear H.D., Germain I., Gustafson G., Grossheim L., Petersen I.A., Hudes R.S., Curran W.J. Jr, Bryant J.L., Wolmark N. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019; 394(10215): 2155–64. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0.
  31. Veronesi U., Orecchia R., Luini A., Galimberti V., Gatti G., Intra M., Veronesi P., Leonardi M.C., Ciocca M., Lazzari R., Caldarella P., Simsek S., Silva L.S., Sances D. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg.* 2005; 242(1): 101–6. doi: 10.1097/01.sla.0000167927.82353.bc.
  32. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S., Morgan S., D'Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28(4): 447–54. doi: 10.1053/ejs.2002.1275.
  33. Holland R., Connolly J.L., Gelman R., Mravunac M., Hendriks J.H., Verbeek A.L., Schnitt S.J., Silver B., Boyages J., Harris J.R. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol.* 1990; 8(1): 113–8. doi: 10.1200/JCO.1990.8.113.
  34. Benda R.K., Yasuda G., Sethi A., Gabram S.G., Hinerman R.W., Mendenhall N.P. Breast boost: are we missing the target? *Cancer.* 2003; 97(4): 905–9. doi: 10.1002/cncr.11142.
  35. Poortmans P.M., Collette L., Horiot J.C., Van den Bogaert W.F., Fourquet A., Kuten A., Noordijk E.M., Hoogenraad W., Mirimanoff R.O., Pierart M., van Limbergen E., Bartelink H.; *EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups*. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised



EORTC boost trial. *Radiother Oncol.* 2009; 90(1): 80–5. doi: 10.1016/j.radonc.2008.07.011.

36. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, Ziegler I, Zehentmayr F, Deutschmann H, Kopp P, Fastner G. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 23. doi: 10.1186/s13014-016-0749-9.

37. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F, Massarut S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H.L., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N.R., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Corica T., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Le Blanc-Onfroy M., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McCready D., Hofer R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D.J., Tobias J.S. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ.* 2020; doi: 10.1136/bmj.m2836.

38. Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P., Galimberti V.E., Lazzari R., Veronesi P., Jereczek-Fossa B.A., Cattani F., Sangalli C., Luini A., Caldarella P., Venturino M., Sances D., Zurrida S., Viale G., Leonardi M.C., Intra M. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 597–608. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2.

39. Wenz F. First Outcome Analysis of the TARGIT E (Elderly) Trial—Prospective Phase 2 Study of Intraoperative Radiation Therapy (IORT) in Elderly Patients With Small Breast Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2016; 96(2). doi:10.1016/j.ijrobp.2016.06.616.

40. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Alvarado M., Bernstein M., Massarut S., Saunders C., Sperk E., Wenz F, Tobias J.S.; TARGIT-A investigators. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: powerful evidence to change practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 187–8. doi: 10.1038/s41571-021-00471-7.

41. Silverstein M.J., Fastner G., Maluta S., Reitsamer R., Goer D.A., Vicini F., Wazer D. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1—ELIOT. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(12): 3787–92. doi: 10.1245/s10434-014-3998-6.

42. Fastner G, Reitsamer R, Gaisberger C, Hitzl W, Urbanski B, Muraw D, Matuschek C, Budach W, Ciabattini A, Reiland J, Molnar M, Vidali C, Schumacher C, Sedlmayer F, on behalf of the HIOB Trialist Group. Hypofractionated Whole Breast Irradiation and Boost-IORT in Early Stage Breast Cancer (HIOB): First Clinical Results of a Prospective Multicenter Trial (NCT01343459). *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): 1396. doi:10.3390/cancers14061396.

43. Чумаченко И.С., Мурашко П.А., Кешабян А.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3): 16–23. [Chumachenko I.S., Murashko P.A., Keshabyan A.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. *Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(3): 16–23. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

44. Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э., Оганесян А.С., Федорова О.И., Калинин И.В. Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18(2): 14–20. [Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E., Oganesyanyan A.S., Fedorova O.I., Kalinin I.V. Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2022; 18(2): 14–20. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.

45. Дорошенко А.В., Слонимская Е.М., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Кокорина Ю.Л., Литвяков Н.В. Десятилетние результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(6): 11–7. [Doroshenko A.V., Slonimskaya E.M., Startseva Z.A., Lisin V.A., Garbukov Y.Yu., Tarabanovskaya N.A., Kokorina Yu.L., Litviakov N.V. Ten-year outcomes after breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(6): 11–7. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-11-17.

Поступила/Received 24.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 02.02.2023

Принята к публикации/Accepted 10.02.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович**, аспирант отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com.

**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.

**Кондакова Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149.

**Середа Елена Евгеньевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5079-8784.

**Фролова Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5525-7131.

**Дорошенко Артем Васильевич**, 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: 7874-7606.

**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.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович**: обзор литературы, отбор публикаций, написание статьи.

**Усынин Евгений Анатольевич**: сбор и интерпретация данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

**Кондакова Ирина Викторовна**: анализ литературных данных

**Серда Елена Евгеньевна:** анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна.  
**Фролова Ирина Георгиевна:** анализ и интерпретация данных, научное редактирование.  
**Дорошенко Артем Васильевич:** написание статьи, техническое редактирование.  
**Гарбуков Евгений Юрьевич:** сбор и обработка материала.  
**Старцева Жанна Александровна:** анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Nursultan A. Alaichiev**, MD, Postgraduate, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com.  
**Evgeniy 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).  
**Irina V. Kondakova**, MD, Professor, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).  
**Elena E. Sereda**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).  
**Irina G. Frolova**, MD, Professor, Head of Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).  
**Artem V. Doroshenko**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).  
**Evgeniy Yu. Garbukov**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).  
**Zhanna A. Startseva**, MD, Professor, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

## **AUTHOR CONTRIBUTION**

**Nursultan A. Alaichiev:** literature review, structure of the literature review, writing of the manuscript, technical editing.  
**Evgeniy A. Usynin:** data collection and analysis, critical revision for important intellectual content, scientific and technical editing.  
**Irina V. Kondakova:** literature review, study analysis.  
**Elena E. Sereda:** data analysis and interpretation, study conception and design.  
**Irina G. Frolova:** data analysis and interpretation, scientific editing.  
**Artem V. Doroshenko:** writing of the manuscript, technical editing.  
**Evgeniy Yu. Garbukov:** data collection and analysis.  
**Zhanna A. Startseva:** data analysis and interpretation, scientific editing.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interest**

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

Для цитирования: Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Тишина Е.И., Дьячкова В.И., Петроченко Д.В., Быканова А.М., Силина Л.В., Станоевич У.С. Алопеция в онкологии: практическое значение фундаментальных исследований. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 128–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-128-140

For citation: Stanoevich I.V., Khvostovoy V.V., Tishina E.I., Dyachkova V.I., Petrochenko D.V., Bykanova A.M., Silina L.V., Stanoevich U.S. Alopecia in oncology: the practical significance of fundamental research. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 128–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-128-140

## АЛОПЕЦИЯ В ОНКОЛОГИИ: ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.В. Станоевич<sup>1,3</sup>, В.В. Хвостовой<sup>1,2</sup>, Е.И. Тишина<sup>1</sup>, В.И. Дьячкова<sup>1</sup>,  
Д.В. Петроченко<sup>1,2</sup>, А.М. Быканова<sup>1,2</sup>, Л.В. Силина<sup>1</sup>, У.С. Станоевич<sup>1,2</sup>

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Курск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: vvkhostovoi@ya.ru<sup>1</sup>

ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»  
комитета здравоохранения Курской области, г. Курск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 305524, г. Курск, ул. Елисеева, 1<sup>2</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11<sup>3</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – отразить современное представление о частоте, молекулярных механизмах, средствах преодоления алопеции у онкологических пациентов с учетом последних фундаментальных данных о физиологии волосяного фолликула и профиле токсичности противоопухолевых средств.

**Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed и др. Найдено более 200 работ, посвященных изучению алопеции, из которых 42 были включены в данный обзор. **Результаты.** Облысение является одним из наиболее частых токсических эффектов лекарственного лечения больных злокачественными новообразованиями. Частота и молекулярный механизм развития алопеции связаны с фармакологическими особенностями схемы лечения, исходным нутритивным и преморбидным фоном пациента, а также предрасполагающими генетическими полиморфизмами, участвующими в лекарственном превращении и выведении. Очаговое или диффузное облысение может явиться и первым признаком злокачественного роста в рамках паранеопластического синдрома, первичного или метастатического поражения кожи волосистой части головы или быть проявлением нутритивной недостаточности. Облысение негативно сказывается на психо-эмоциональном состоянии пациентов, усугубляя депрессивные расстройства, тревожность, снижая самооценку и приверженность лечению. Профилактика или быстрое преодоление алопеции могут существенно повысить качество жизни пациентов. Наибольшую доказательную базу по профилактической эффективности в настоящее время имеет охлаждение кожи головы с помощью электронных охлаждающих шапочек. **Заключение.** Необходимо продолжать фундаментальные и прикладные исследования по изучению средств профилактики и лечения алопеции у онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** алопеция, токсические эффекты химиотерапии, волосяной фолликул, зачаток волоса, электронные охлаждающие шапочки, качество жизни, иммунотерапия, таргетная терапия.

## ALOPECIA IN ONCOLOGY: THE PRACTICAL SIGNIFICANCE OF FUNDAMENTAL RESEARCH

I.V. Stanoevich<sup>1,3</sup>, V.V. Khvostovoy<sup>1,2</sup>, E.I. Tishina<sup>1</sup>, V.I. Dyachkova<sup>1</sup>,  
D.V. Petrochenko<sup>1,2</sup>, A.M. Bykanova<sup>1,2</sup>, L.V. Silina<sup>1</sup>, U.S. Stanoevich<sup>1,2</sup>

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia<sup>1</sup>

3, Karl Marx St., 305004, Kursk, Russia. E-mail: vvkhvostovoi@ya.ru<sup>1</sup>

G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, Kursk, Russia<sup>2</sup>

1, Eliseeva St., 305524, Kursk, Russia<sup>2</sup>

Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia<sup>3</sup>

113, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**Purpose.** To reflect the current understanding of the frequency, molecular mechanisms, and means of overcoming alopecia in cancer patients, taking into account the fundamental data of recent years on the physiology of the hair follicle and the pharmacological profile of the toxicity of anticancer drugs. **Material and Methods.** A literature search using Medline, Pubmed, etc. databases was carried out. More than 200 publications devoted to the study of alopecia were found, of which 42 were included in this review. **Results.** Chemotherapy-induced hair loss is a common adverse effect in cancer patients undergoing treatment. The frequency and molecular mechanism of the development of alopecia are related to the pharmacological features of the drug-based treatments, initial nutritional premorbid status, and predisposing polymorphisms of genes involved in drug conversion and excretion. Focal or diffuse alopecia may be the first sign of malignant growth within the paraneoplastic syndrome, primary or metastatic malignancies of the scalp, or be a manifestation of nutritional insufficiency. Baldness negatively affects the psycho-emotional state of patients, exacerbating depressive disorders, anxiety, reducing self-esteem and adherence to treatment. Thus, prevention or rapid overcoming of alopecia can significantly improve the quality of life of cancer patients. The use of scalp cooling or 'cold caps' is proven to be an effective way of combating chemotherapy-induced hair loss. **Conclusion.** Further studies are needed to prevent and treat alopecia in cancer patients.

**Key words:** alopecia, toxic effects of chemotherapy, hair follicle, hair rudiment, electronic cooling caps, quality of life, immunotherapy, targeted therapy.

Поиск методов профилактики и преодоления облысения (алопеции) начинает приобретать значительную актуальность при оказании комплексной мультидисциплинарной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО) благодаря осознанию негативной роли изменения привычной внешности в самооценке больных, поддержании образа собственного «Я», развитии депрессивных расстройств и снижении качества жизни во время проводимого лечения и после него. В сознании большинства этносов густые волосы кожи головы, в том числе ресницы и брови, являются важным элементом образа здорового и привлекательного человека [1]. Помимо, собственно, алопеции, лекарственное и лучевое лечение может приводить к изменению цвета и структуры волос, гирсутизму и гипертрихозу, трихомегалии ресниц, а также дизэстезии и сухости кожи [2]. Частота и особенности указанных нарушений, механизмы их развития зависят от фармакологических особенностей действующего вещества (табл. 1, 2) [1, 3]. В целом, основные механизмы алопеции, ассоциированной с противоопухолевой терапией, можно разделить на три группы:

– деструкция волосяных фолликулов (ВФ) при химио- и лучевой терапии;

– уменьшение размеров ВФ при эндокринной и таргетной терапии;

– блокада жизненного цикла волоса при иммунотерапии [2].

Ряд исследований указывает на гендерные и возрастные различия в восприятии дерматологической токсичности химиотерапии. Особую роль играет необратимая потеря волос (отсутствие возобновления их роста спустя 6 мес по завершении лечения), приводящая к выраженному снижению качества жизни у молодых мужчин и женщин всех возрастных групп [4–6]. Действующие российские клинические рекомендации и ряд зарубежных обзоров литературы указывают на скудность эффективных средств профилактики и лечения облысения как дерматологической реакции на проводимую лекарственную и лучевую терапию с позиций доказательной медицины [7, 8]. По мнению отечественных экспертов, «в настоящее время не существует эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения алопеции, вызванной химиотерапией», а «относительной профилактической мерой возможно рассматривать только охлаждение кожи головы» [7]. Принимая во внимание вышеизложенное, авторы рекомендуют заранее информировать пациентов о высокой



Таблица 1/Table 1

**Частота токсического поражения волосяных фолликулов при применении противоопухолевых средств**  
**The frequency of the development of hair follicle damage caused by anticancer drugs**

| Противоопухолевое средство/Antitumor agent                                                                                                                                                                                                                              | Частота/Frequency                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Химиотерапия/Chemotherapy                                                                                                                                                                                                                                               |                                                           |
| Циклофосфамид/Cyclophosphamide                                                                                                                                                                                                                                          | 25–100 % (дозозависимый эффект/<br>dose-dependent effect) |
| Даунорубин/Daunorubicin                                                                                                                                                                                                                                                 | 100 %                                                     |
| Доцетаксел/Docetaxel                                                                                                                                                                                                                                                    | 100 %                                                     |
| Доксорубин/Doxorubicin                                                                                                                                                                                                                                                  | 80–100                                                    |
| Этопозид/Etoposide                                                                                                                                                                                                                                                      | ~55 %                                                     |
| Идарубин/Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                     | ~50 %                                                     |
| Иринотекан/Irinotecan                                                                                                                                                                                                                                                   | ~58 %                                                     |
| Паклитаксел/Paclitaxel                                                                                                                                                                                                                                                  | ~100 %                                                    |
| Топотекан/Topotecan                                                                                                                                                                                                                                                     | 20 % (per os);<br>49 % (внутривенно/intravenous)          |
| Радиотерапия/Radiotherapy                                                                                                                                                                                                                                               |                                                           |
| Фотонная радиотерапия/Photonic radiotherapy                                                                                                                                                                                                                             | ~100 %                                                    |
| Протонная радиотерапия/Proton radiotherapy                                                                                                                                                                                                                              | ~75–100 %                                                 |
| Таргетная терапия/Targeted therapy                                                                                                                                                                                                                                      |                                                           |
| Висмодегиб/Vismodegib                                                                                                                                                                                                                                                   | 62 %                                                      |
| Сорафениб/Sorafenib                                                                                                                                                                                                                                                     | 26 %                                                      |
| Сунитиниб/Sunitinib                                                                                                                                                                                                                                                     | 6 %                                                       |
| Регорафениб/Regorafenib                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 %                                                       |
| Вемурафениб/Vemurafenib                                                                                                                                                                                                                                                 | 24 %                                                      |
| Дабрафениб/Dabrafenib                                                                                                                                                                                                                                                   | 19 %                                                      |
| Таргетные препараты, используемые в педиатрической практике (иматиниб, дазатиниб, эрлотиниб, вандетаниб, сорафениб, кабозантиниб, пазопаниб)/Targeted drugs used in pediatric practice (imatinib, dasatinib, nilotinib, vandetanib, sorafenib, cabozantinib, pazopanib) | 3 %                                                       |
| Иммунотерапия/Immunotherapy                                                                                                                                                                                                                                             |                                                           |
| CTLA-4                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1–2 %                                                     |
| PD-1, PD-L1                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 %                                                       |
| Трансплантация стволовых клеток/Stem cell transplantation                                                                                                                                                                                                               |                                                           |
| Реакция «трансплантат против хозяина» (Graft vs Host Reaction)                                                                                                                                                                                                          | 20 %                                                      |
| Неоадьювантная гормонотерапия/Neoadjuvant hormone therapy                                                                                                                                                                                                               |                                                           |
| Лейпрорелин/Leuproreline                                                                                                                                                                                                                                                | 2 %                                                       |
| Октреотид/Octreotide                                                                                                                                                                                                                                                    | 6,7 %                                                     |
| Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан)/Aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane)                                                                                                                                                       | ~25 %                                                     |
| 1. Нарушение пигментации волос/Violation of hair pigmentation                                                                                                                                                                                                           |                                                           |
| Таргетные препараты (кабозантиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, иматиниб)/Targeted drugs (cabozantinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, imatinib)                                                                                                                  | ~30 %                                                     |
| Иммунная терапия (PD-1, PD-L1)/Immune Therapy                                                                                                                                                                                                                           | 27 %                                                      |
| 2. Нарушение текстуры волос/Violation of hair texture                                                                                                                                                                                                                   |                                                           |
| Таргетные препараты (эрлотиниб, цетуксимаб, gefитиниб, лапатиниб, панитумумаб), BRAF-ингибиторы/Targeted drugs (erlotinib, cetuximab, gefitinib, lapatinib, panitumumab), BRAF inhibitors                                                                               | ~30                                                       |
| Химиопрепараты (циклофосфамид, таксаны)/Chemotherapy drugs (cyclophosphamide, taxanes)                                                                                                                                                                                  | 65 %                                                      |
| 3. Гирсутизм и гипертрихоз/Hirsutism and hypertrichosis                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
| Таргетные препараты – ингибиторы EGFR/MEK (эрлотиниб, цетуксимаб, gefитиниб, афатиниб, лапатиниб, панитумумаб)/Targeted drugs – EGFR/MEK inhibitors (erlotinib, cetuximab, gefitinib, afatinib, lapatinib, panitumumab)                                                 | ~50 %                                                     |
| Таргетные препараты в педиатрии (ингибиторы EGFR/MEK, ингибиторы тирозинкиназ)/Targeted drugs in pediatrics (EGFR/MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors)                                                                                                           | 7 %                                                       |
| 4. Трихомегалия ресниц/Trichomegalia of eyelashes                                                                                                                                                                                                                       |                                                           |
| Таргетные препараты – ингибиторы EGFR/MEK/Targeted drugs – EGFR/MEK inhibitors                                                                                                                                                                                          | 8 %                                                       |
| Таргетные препараты – ингибиторы BRAF и тирозинкиназ/Targeted drugs – BRAF inhibitors and tyrosine kinases                                                                                                                                                              | Отдельные клинические наблюдения/Selected cases           |
| Таргетные препараты в педиатрии (иматиниб, дазатиниб, эрлотиниб, вандетаниб, сорафениб, кабозантиниб, пазопаниб)/Targeted drugs in pediatrics (imatinib, dasatinib, erlotinib, vandetanib, sorafenib, cabozantinib, pazopanib)                                          | 17 %                                                      |

Таблица 2/Table 2

## Изменения волос, связанные с противоопухолевой терапией

## Hair changes associated with antitumor therapy

| Вариант лечения/Treatment Option                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Доминирующие клинические проявления/Dominant clinical manifestations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цитотоксическая химиотерапия/Cytotoxic chemotherapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Алкилирующие средства (бусульфан, циклофосфамид, этопозид)/Alkylating agents (busulfan, cyclophosphamide, etoposide)</p> <p>Средства, взаимодействующие с топоизомеразой (тенипозид, даунорубин, доксорубин, идарубин, иринотекан, топотекан)/Agents interacting with topoisomerase (teniposide, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, irinotecan, topotecan)</p> <p>Средства, взаимодействующие с микротрубочками (паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин)/Agents interacting with microtubules (paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine)</p> | <p>1. Алопеция: нерубцовая, очаговая или диффузная, преобладающая в местах наибольшего трения. Восстановление через 2–6 мес после прекращения химиотерапии. Ресницы, брови, подмышечное и лобковое оволосение восстанавливается быстрее. В трихограмме волосы в фазе анагена с признаками дистрофии или катагена; черные точки, желтые точки, волосы в форме запятой, изменение цвета и толщины волос/Alopecia: non-scarring, focal or diffuse, prevailing in places of greatest friction. Recovery 2–6 months after discontinuation of chemotherapy. Eyelashes, eyebrows, axillary and pubic hair growth is restored faster. In the trichogram, hair in the anagen phase with signs of dystrophy or catagen; black dots, yellow dots, comma-shaped hair, change in hair color and thickness.</p> <p>2. Изменение цвета и текстуры волос: от черного до серого, появление вьющихся, волнистых волос, истончение/Change in hair color and texture: from black to gray, the appearance of curly, wavy hair, thinning.</p> <p>3. Гирсутизм/Hirsutism.</p>                                                                                                                                                                    |
| Радиотерапия/Radiotherapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>1. Алопеция: нерубцовая, диффузная или очаговая в фазу анагена, очаги по форме соответствуют зоне облучения. Может сочетаться с лучевым дерматитом. Дерматоскопия: желтые и черные точки, короткие пушковые волосы, сломанные волосы/Alopecia: non-scarring, diffuse or focal in the anagen phase, the foci in shape correspond to the irradiation zone. May be combined with radiation dermatitis. Dermatoscopy: yellow and black dots, short vellus hair, broken hair.</p> <p>2. Изменение цвета и текстуры волос: гипопигментация, уменьшение диаметра стержня волоса/Hair color and texture change: hypopigmentation, reduction of the diameter of the hair shaft).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Таргетные препараты/Targeted drugs</p> <p>EGFR-ингибиторы (цетуксимаб, панитумумаб, гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, лапатиниб)/EGFR inhibitors (cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, afatinib, lapatinib)</p> <p>VEGFR/PDGFR-ингибиторы (сорафениб, регорафениб, иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, nilotinib, ponatinib, pazopanib)/VEGFR/PDGFR inhibitors (sorafenib, regorafenib, imatinib, dasatinib, sunitinib, nilotinib, ponatinib, pazopanib)</p> <p>BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб)/BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib)</p>       | <p>1. Гирсутизм, гипертрихоз и трихомегалия: гирсутизм и периюкулярный гипертрихоз с появлением длинных, вьющихся ресниц, которые могут мешать зрению (преимущественно при применении ингибиторов EGFR)/Hirsutism, hypertrichosis and trichomegaly: hirsutism and periocular hypertrichosis with the appearance of long, curly eyelashes that can interfere with vision (mainly when using EGFR inhibitors).</p> <p>2. Изменение цвета и текстуры волос: гипопигментация (при применении ингибиторов VEGFR/PDGFR) и гиперпигментация ингибиторов EGFR)/Hair discoloration and texture: hypopigmentation (with VEGFR/PDGFR inhibitors and hyperpigmentation of EGFR inhibitors).</p> <p>3. Алопеция: нерубцовая диффузная алопеция (при применении ингибиторов EGFR, VEGFR/PDGFR) и рубцовая (при применении EGFR ингибиторов) после тяжелой воспалительной реакции волосистых фолликулов (эрозивно-пустулезный дерматоз волосистой части головы и фолликулит/Alopecia: non-scarring diffuse alopecia (when using EGFR inhibitors, VEGFR / PDGFR) and cicatricial (when using EGFR inhibitors) after a severe inflammatory reaction of the hair follicles (erosive-pustular dermatosis of the scalp and folliculitis).</p> |
| <p>Иммунотерапия/Immunotherapy</p> <p>Ипилимумаб (CTLA-4)/Ipilimumab</p> <p>Рецепторы PD-1 и его лиганды (PD-L1) (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб)/PD-1 receptors and its ligands (PD-L1) (pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>1. Алопеция: нерубцовая диффузная с истончением волос или очаговая. Возможно витилиго и лихеноидные реакции/Alopecia: non-scarring diffuse with thinning hair or focal. Vitiligo and lichenoid reactions are possible.</p> <p>2. Изменение цвета волос: диффузная гипо- или гиперпигментация/Hair color change: diffuse hypo- or hyperpigmentation.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Пересадка стволовых клеток/Stem cell transplantation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>1. Алопеция: нерубцовая, очаговая или диффузная с преобладанием анагеновых волос в трихограмме. Рубцовая алопеция, как результат реакции трансплантат против хозяина/Alopecia: non-scarring, focal or diffuse with a predominance of anagen hair in trichogram. Cicatricial alopecia, as a result of the graft-versus-host reaction.</p> <p>2. Изменение цвета и текстуры волос: гипопигментация и увеличение диаметра стержня волоса/Hair color and texture change: hypopigmentation and increase in the diameter of the hair shaft.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Висмодегб/Vismodegib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>1. Алопеция: нерубцовая, очаговая или диффузная с преобладанием анагеновых волос в трихограмме/Alopecia: non-scarring, focal or diffuse with a predominance of anagen hair in trichogram.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Эндокринная терапия (аналоги ГнРГ, тамоксифен, ралоксифен, анастразол, экземестран, летрозол, октреотид)/Endocrine therapy (analogues of GnRH, tamoxifen, raloxifen, anastrozole, exemestran, letrozole, octreotide)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>1. Алопеция: алопеция, сходная с адреногенетической/Alopecia: alopecia similar to adrenogenetic.</p> <p>2. Изменение цвета и текстуры волос: истончение волос/Changing hair color and texture: thinning hair.</p> <p>3. Гирсутизм/Hirsutism.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

вероятности данного вида токсичности, его обратимости, средствах косметической коррекции (парик, головные уборы), а также привлечь психолога в контексте пререеабилитации до начала лекарственного или лучевого лечения. Отмечена положительная роль участия больных в пациентских сообществах [7, 8].

Алопеция, развивающаяся на фоне противоопухолевого лечения, рассматривается как неизбежность, по-видимому, в связи с тем, что разработка методов ее профилактики и лечения не является приоритетной задачей онкологии ввиду отсутствия непосредственной угрозы жизни больному. В соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (2017) облысение подразделяется на 1 и 2-ю степень тяжести, что соответствует «потере волос до 50 % от нормального количества, незаметной на расстоянии, возможности скрыть с помощью прически, шиньона или парика» и «потере волос более 50 % от нормального количества, заметной для окружающих, необходимости шиньона или парика, связанной с психосоциальным дискомфортом» [9]. Таким образом, именно 2-я степень тяжести алопеции значительно влияет на качество жизни и требует разработки мер профилактики с учетом концепции пациент-ориентированной системы здравоохранения.

Особый интерес представляет потенциальная связь эффективности проводимого противоопухолевого лекарственного лечения, оцениваемой по увеличению общей и безрецидивной выживаемости больных, и алопеции как токсической реакции на терапию. Так, группа исследователей, осознавая патогенетическую общность противоопухолевого и токсического эффектов препаратов, ретроспективно проследила корреляцию между сроком развития облысения и выживаемостью больных раком яичников III–IV стадий, которые получили 6 и более циклов химиотерапии I линии, включающей препарат из группы платины и таксанов. Время клинической манифестации алопеции до 3-го курса лечения явилось независимым положительным фактором прогноза выживаемости [10]. Недавно обнаружена связь между необратимой алопецией у больных раком молочной железы, получавших ранее лечение таксанами, и молекулярными особенностями гена *ABCB1*, что еще раз указывает на общую генетическую основу эффективности и токсичности химиотерапевтических препаратов [11]. Кроме того, показана предиктивная роль облысения в прогнозировании эффективности применения ниволумаба при меланоме [12]. Однако необходимо помнить и о возможности быстрого выпадения волос вследствие гипотиреоза как проявления аутоиммунного тиреоидита. Последнее осложнение является частым иммуноопосредованным нежелательным явлением.

Причины облысения у больных ЗНО, не связанные с побочными эффектами лекарственного и

лучевого лечения, а также их дифференциальная диагностика лишь вскользь упоминаются в клинических рекомендациях по онкологии [2, 6, 7]. Несмотря на это, врачу-онкологу в своей работе необходимо помнить о целом спектре этиологических факторов алопеции. Среди них – сопутствующие первичные заболевания кожи и вторичные дерматологические проявления системной неопухоловой патологии, метастатическое поражение кожи головы [13], а также состояния, патогенетически связанные с онкогенезом.

Заслуживает внимания вирусная теория алопеции и онкологических заболеваний. Результаты исследований демонстрируют повышенную экспрессию вирусных антител, в частности к цитомегаловирусу и к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), на мембране клеток волосных фолликулов больных алопецией [14]. Ряд исследований, посвященных изучению механизмов онкогенеза при раке мочевого пузыря, указывает на триггерный и онкомодулирующий потенциал цитомегаловируса и ВЭБ [15, 16]. Эта гипотеза подтверждается высокими титрами антител к цитомегаловирусу (CMV) у больных, а также статистически достоверной корреляцией между наличием ДНК CMV в опухоли и уровнем анти-CMV IgG.

Доминирующей является аутоиммунная теория патогенеза алопеции. Об этом свидетельствуют увеличенное количество антител, специфических к антигенам волос, появление антигенпрезентирующих клеток Лангерганса внутри и около луковицы, что является прямым подтверждением наличия аутоиммунного ответа. Алопеция часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями: витилиго, тиреоидитом Хашимото, миастенией, системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1 типа и пр. [14]. Аберрантные иммунные реакции типичны как для алопеции, так и для онкогенеза.

Очаговое или диффузное облысение может явиться и первым признаком злокачественного роста в рамках паранеопластического синдрома, первичного или метастатического поражения кожи волосистой части головы или быть типичным проявлением нутритивной недостаточности. Нередко ЗНО развиваются на фоне предрасполагающих факторов выпадения волос, таких как гипотиреоз, дефицит железа, цинка, недостаточность витамина D и несбалансированное питание с уменьшением доли полноценного белка и микронутриентов в его составе. Таким образом, несмотря на такие очевидные причины алопеции у онкологических больных, как токсическое и лучевое поражение ВФ, необходимо помнить и о других факторах, которые, с одной стороны, могут влиять на тяжесть побочных реакций в процессе лечения, в том числе облысения, а с другой – быть упущенными в контексте диагностики и коррекции сопутствующей и фоновой патологии. В ряде случаев дать абсолютную количественную оценку завершено-

процесса облысения при сохранении части волос затруднительно, что допускает использование термина «гипотрихоз». Применительно к утрате ресниц и бровей употребляется термин «мадароз» [2, 17, 41].

Вне зависимости от своего типа (стержневой, пушковый или щетинковый) волос в своем развитии проходит следующие фазы: анаген (рост), длящийся 2–6 лет, катаген (инволюции сосочка и луковицы) – 2–4 нед, телоген (прекращение роста и выпадение) – 2–4 мес и кеноген (латентный период) – 2–12 мес (рис. 1). Волосной комплекс характеризуется относительной автономностью, быстрым обновлением, хорошей васкуляризацией и определенными антигенными характеристиками, обуславливающими необходимость формирования иммунологической толерантности в физиологических условиях. Обновление волос у человека носит асинхронный характер: в состоянии ана-, ката- и телогена пребывает около 85, 1 и 15 % ВФ соответственно [2, 17].

Дефицит микро- и макронутриентов, витаминов, психоэмоциональный стресс, гипотиреоз и др., как правило, приводят к ускорению перехода фазы анагена в телоген, что находит свое отражение в повышенном количестве телогеновых волос в трихограмме. Острое токсическое повреждение пролиферирующих клеток волосяного фолликула приводит к обнаружению значительного количества анагеновых волос в трихограмме [18].

С морфологических позиций волос, его фолликулы (два эпителиальных влагалища вокруг внутрикожной части волоса), дермальное (соединительнотканное) влагалище волоса, сальные железы (до трех на один волос) и мышца, поднимающая

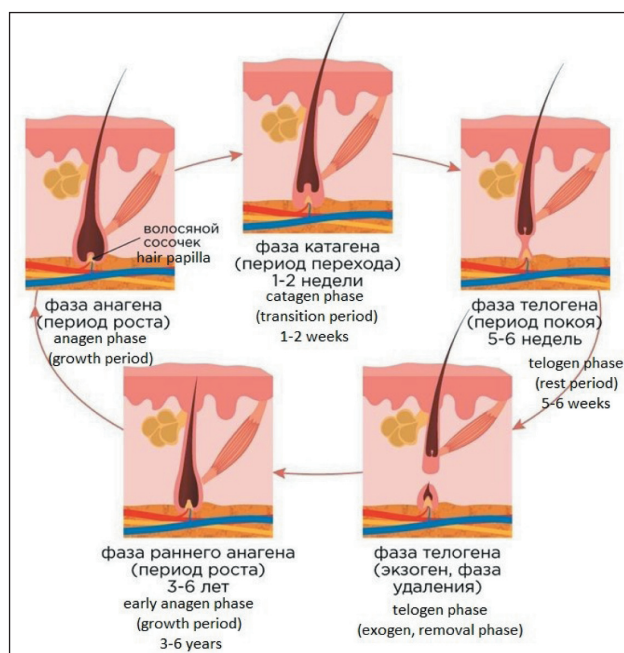


Рис. 1. Фазы развития волосяного фолликула  
Fig. 1. Phases of hair follicle development

волос, формируют волосяной комплекс (рис. 2). По длине в волосе различают три части: луковицу, корень и (вне кожи) стержень, а по толщине на уровне корня и стержня выделяют мозговое вещество (в пушковых волосах его нет), корковое вещество и кутикулу. Волосяная луковица получает питание от вдающегося в неё соединительнотканного сосочка и по клеточному составу идентична базальному и шиповатому слоям эпидермиса, т. е. является матрицей волоса, которая дает начало также и внутреннему эпителиальному влагалищу. Клетки матрицы вначале размножаются, а затем вступают в процесс ороговения. В мозговом слое волоса ороговение сходно с эпидермисом и полностью заканчивается к переходу корня в стержень. В корковом веществе и в кутикуле ороговение происходит по укороченной схеме – без образования кератогиалиновых гранул – и гораздо быстрее: заканчивается на уровне нижней трети корня. В чешуйках и коркового, и мозгового вещества содержатся гранулы меланина меланоцитарного происхождения и пузырьки воздуха. Чешуйки кутикулы гораздо короче и расположены черепицеобразно (под углом к оси волоса). Данная особенность способствует удержанию волоса во внутреннем эпителиальном влагалище [19].

Существуют подробные дерматологические классификации облысения по анатомическому, этиологическому, патогенетическому, морфологическому, временному принципу, а также обратимости или необратимости состояния [17]. При обратимой (нерубцовой) алопеции стволовые клетки волосяного фолликула сохраняют жизнеспособность с возможными минимальными признаками перифолликулярного воспаления. При необратимом (рубцовом) облысении происходит гибель резервных клеток фолликула с последующим замещением соединительной тканью [18].

Осуществить дифференциальную диагностику рубцовой и нерубцовой алопеции помогает дер-

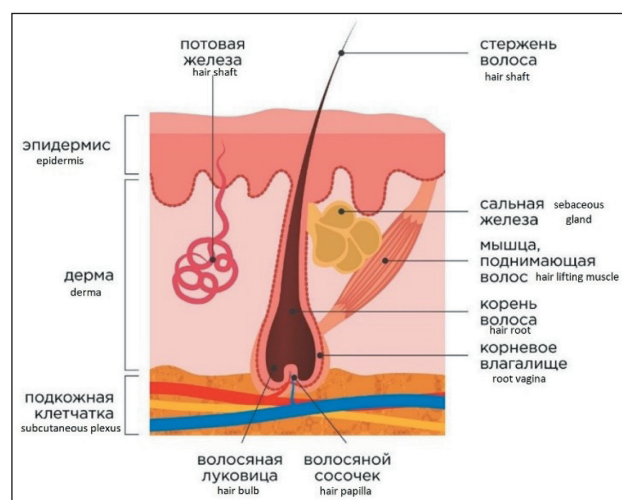


Рис. 2. Строение волосяного комплекса  
Fig. 2. The structure of the hair complex



матоскопия (термин «трихоскопия» используют применительно к коже волосистой части головы). В процессе исследования оценивают фолликулярные (белые, желтые и черные точки), межфолликулярные структуры (сосудистые и пигментные) и изменения стержня волоса. Специфический профиль трихоскопических симптомов является основой неинвазивной диагностики и патогенетически связан с механизмом повреждения ВФ, приведшего к ускоренной потере волос. Белые точки являются рубцовой тканью, замещающей разрушенный волосяной фолликул; желтые точки – воронка ВФ, заполненная дегенеративными кератиноцитами и секретом сальных желез; черные точки – трихоскопический признак обломанных волос, поврежденных до выхода на поверхность кожи. К основным сосудистым структурам кожи волосистой части головы относят простые красные и перекрученные петли, а также древовидные красные линии. Сосудистые структуры лучше визуализируются у светлокотых пациентов. Физиологической характеристикой распределения пигмента в здоровой коже скальпа является диффузная пигментная сеть по типу «медовых сот», более выраженная у смуглых и темнокожих пациентов. [17, 20]

В неоднозначных клинических ситуациях диагноз может быть верифицирован морфологически. Особенностью протокола микроскопического исследования биоптатов кожи являются глубина забора материала не менее 4 мм и необходимость выполнения срезов в двух плоскостях: параллельно и перпендикулярно расположению эпидермиса [21].

Необходимо подчеркнуть, что патогенетический механизм развития алопеции в процессе лекарственного лечения больных с онкологическим заболеванием различается при применении классических химиопрепаратов, таргетных и гормональных средств, блокаторов контрольных иммунных точек и лучевой терапии. Таким образом, становится очевидной необходимость изучения доминирующего механизма облысения у онкологических пациентов для разработки средств профилактики и преодоления значимой эстетической проблемы, существенно снижающей качество жизни и приверженность лечению [1, 4, 22].

Обратимость алопеции имеет принципиальное значение в выборе методов коррекции и связана как с механизмом развития, так и с гистологическим субстратом процесса. Возможность возобновления роста волос определяется жизнеспособностью полипотентных стволовых клеток волосяного фолликула, располагающихся в области бугорка («bulge») наружного эпителиального влагалища в месте прикрепления мышцы, поднимающей волос. В различных условиях стволовые клетки бугорка дают начало прогениторным клеткам эпидермиса, сальных и потовых желез, наружного влагалища корня волоса и волосяного сосочка. Молеку-

лярными маркерами полипотентных стволовых клеток бугорка служат CD200, CD34, K15, K19 и PHLDA1 [23].

Фазоспецифический протеомный профиль различных структур ВФ человека (и мыши, как приемлемой лабораторной модели) детально изучен. Каждый из слоев волосяного влагалища (внутренний и наружный эпителиальный, наружный дермальный), волосяной сосочек, область бугорка, клетки сальных и потовых желез характеризуются уникальным экспрессионным профилем структурных и адгезивных белков. Морфогенез волосяного фолликула регулируется несколькими сигнальными путями: активин/BMP, Wnt/FZD1(рецептор Wnt)/DKK3 и WIF1(ингибиторы Wnt). Помимо этого, в области «бугорка» обнаружена гиперэкспрессия дейодиназы, ответственной за конверсию тироксина в трийодотиронин. Оба гормона способны усиливать экспрессию кератина 15 (K15) в волосяном фолликуле. По сравнению со зрелыми кератиноцитами ВФ клетки «бугорка» характеризуются высокой экспрессией DKK3, TCF3, S100A4, GAS1, EGFR, DKK4 and CCN2, PTCH1, SMO, а также транскрипционных факторов GLI1, GLI2 и GLI3, низкой экспрессией FGF18, отсутствием экспрессии коннексина 43. Последний рассматривается в качестве отрицательного маркера клеток «бугорка». Протяженность зоны «бугорка» составляет в среднем 0,8 мм и может быть идентифицирована путем иммуногистохимической оценки экспрессии LHK15 IR. Важной в практическом отношении является его средняя глубина залегания 0,9–1,35 мм ниже поверхности кожи при глубине расположения ВФ 1,6–2,25 мм [22].

Молекулярно-генетические исследования последних лет привели к появлению «теории преддетерминированности» ВФ, основной отличительной чертой которой явилось двойственное происхождение его циклически ремоделируемой части, обеспечивающее смену фаз развития. Так, установлено, что стержень и внутреннее влагалище корня волоса берут свое начало из вторичного зачатка волоса, а не из стволовых клеток бугорка, как предполагалось ранее. Стволовые клетки бугорка отвечают за формирование наружного влагалища корня волоса и популяции герминативных клеток зачатка волоса. В средний анаген бугорок выступает в качестве донора клеток, которые мигрируют вдоль наружного влагалища на периферию корня волоса и обеспечивают формирование покоящейся популяции со специфическим профилем экспрессии генов – «латерального диска». Далее эти клетки, избежав апоптоза в фазу катагена, при прямом влиянии фолликулярного сосочка дают начало зачатку волоса и приобретают способность реагировать на пролиферотропные стимулы. Таким образом, превращение клеток латерального диска во вторичный зачаток волоса детерминируется в предыдущем цикле роста (рис. 3). Вторичный

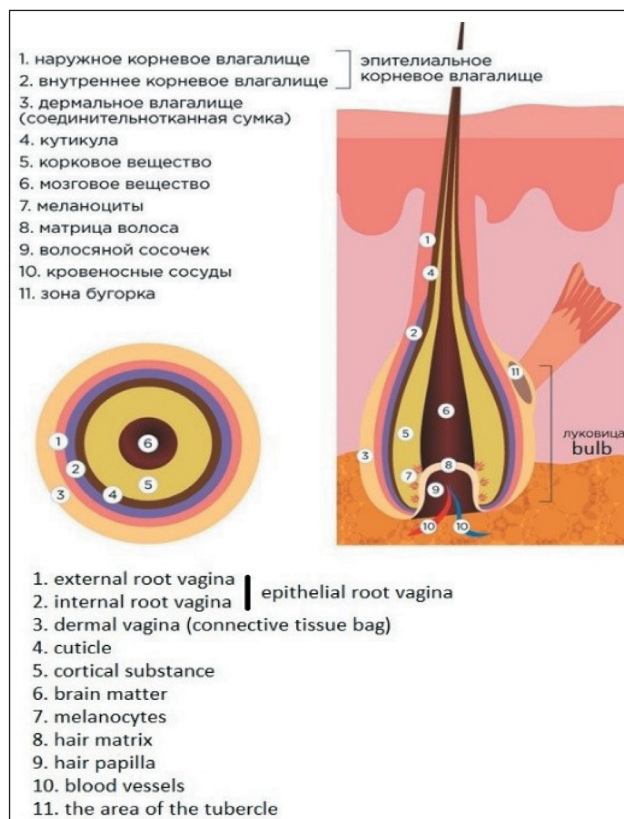


Рис. 3. Строение волосного фолликула  
Fig. 3. The structure of the hair follicle

зачаток волоса представляет собой транзитную структуру и содержит коммитированные в определенном направлении дифференцировки бипотентные прогениторные клетки. Состояние «покоя» в фазу телогена, обеспечивающее нечувствительность данных клеток к апоптотическим сигналам, до конца не изучено. С эволюционных позиций данная особенность обеспечивает четко синхронизированный характер смены волосного покрова [24]. Стоит отметить тот факт, что волосной матрикс имеет высочайшую степень пролиферации, что влечет за собой повышенный риск онкогенеза, но, несмотря на это, злокачественные новообразования волосного матрикса крайне редки. Также волосы являются стойкой аутоантигенной структурой и должны быть строго ограничены областью фолликула с последующим выходом во внешнюю среду. Возможно, запуск катагена является защитным механизмом, позволяющим избавиться от поврежденных волосных фолликулов, чтобы предотвратить возможные отрицательные последствия для организма в целом.

Поражение волосных фолликулов в процессе химиотерапии заключается в стимуляции P53-зависимого механизма апоптоза в кератиноцитах и последующем массовом переключении фазы роста волоса в фазу выпадения. [25] Группа зарубежных исследователей при сравнении диких и мутантных по гену *P53* мышей показала четкую

зависимость развития алопеции после введения циклофосамида от функционального статуса данного пути апоптотического сигнала (дикий/мутантный). Иммуногистохимическими характеристиками ВФ животных с функционально неактивным геном *P53* в первый день после введения цитостатика явились: низкая экспрессия *P53*, низкий апоптоз (согласно TUNEL-методике), низкая экспрессия *FAS* и *IGFBP3* и высокая экспрессия *BCL-2* в кератиноцитах. Значимого изменения экспрессия рецептора нейротрофина и белка BAX под действием циклофосамида в обеих группах животных не обнаружено. P53-мутантные мыши не продемонстрировали потерю шерсти на 7 и 14-й день после введения циклофосамида. Таким образом, основными механизмами облысения под воздействием циклофосамида являются следующие P53-зависимые процессы: усиление экстрацеллюлярной инактивации IGF-1 за счет стимуляции экспрессии IGFBP3, что влечет за собой ускоренный переход анагена в телоген; стимуляция мембранной экспрессии *FAS* и снижение соотношения *BCL-2/BAX* с запуском митохондриального пути апоптоза [25].

Управление P53-зависимым механизмом апоптоза рассматривается перспективной стратегией предотвращения повреждения нормальных тканей в процессе химио- и радиотерапии. Так, на мышинных моделях обнаружена способность молекулы  $\alpha$ -пифитрина, обратимо блокирующего эффекты белка P53, предотвращать побочные эффекты противоопухолевого лечения, в том числе гибель животных, без стимуляции онкогенеза. С данным наблюдением согласуются данные о радиопротекторных эффектах  $\alpha$ -пифитрина в отношении культуры клеток нормальных фибробластов по сравнению с P53-дефицитарными при синдроме Ли-Фраумени и кардиопротективный эффект молекулы при применении доксорубина [26, 27]. Дальнейшие исследования показали, что фармакологическое ингибирование белка P53 пифитрином- $\mu$  в мышинных тимоцитах перед гамма-облучением обеспечивает их выживание. Пифитрин- $\mu$  подавляет связывание P53 с митохондриальными BCL-xL и BCL-2. Защитный эффект вещества не наблюдается при гиперэкспрессии BAX или воздействии дексаметазона. Описанные особенности указывают на роль избирательного ингибирования пути P53-BCL2/BCL-xL в реализации радиопротективного эффекта изученной субстанции [27, 28]. Другая группа ученых обнаружила, что помимо предотвращения тяжелых нежелательных явлений, ассоциированных с химио- и лучевой терапией, за счет избирательного блока транскрипционной активности белка P53 пифитрин- $\alpha$  способен подавлять апоптоз и в P53-дефицитарных клетках за счет циклина D1 [29].

Возвращаясь к клинической объективизации жалоб и симптомов у пациентов, получающих тот

или иной вариант противоопухолевого лечения, необходимо подчеркнуть, что, несмотря на декларируемую обратимость алопеции у подавляющего числа пациентов онкологического профиля, данная характеристика носит, по-видимому, условный характер. Так, южнокорейские исследователи, оценивая состояние кожи и ее придатков в процессе и после перенесенной химиотерапии при раке молочных желез, выявили снижение содержания воды на 6,5 %, кожного сала – на 75,5 %, потоотделения – на 22,4 % по сравнению с показателями до начала лекарственного лечения. Наихудшие показатели функции экзокринных желез и содержания воды отмечены через 1 мес после окончания лечения, которые не восстанавливались к 6-му мес наблюдения. Содержание меланина возрастало на 8,4 % в процессе химиотерапии и снижалось на 17,1 % к конечной точке исследования. Объективные характеристики кожи и ее придатков коррелировали с жалобами больных на сухость кожных покровов. Указанные изменения носили

персистирующий характер спустя шестимесячный период наблюдения [30]. Представители той же научной школы исследовали течение радиационного дерматита у пациенток с раком молочных желез, подвергшихся органосохраняющим и радикальным операциям. Различий между группами к 3-му мес не отмечено. Однако вторичными точками исследования явились динамические характеристики пигментации и функции кожных желез: к 3-му мес наблюдения значительно возросло содержание меланина, а также снизились продукция кожного сала и эластичность кожи в обеих группах. Авторы указывают на целесообразность количественной объективизации жалоб больных и симптомов снижения функциональных характеристик кожи в зоне лучевого воздействия [31].

Таким образом, можно утверждать, что облысение, связанное с противоопухолевой терапией, обладает рядом особенностей, которые позволяют охарактеризовать его как самостоятельную нозологическую группу с очевидной этиологией, пре-

Таблица 3/Table 3

**Современные средства профилактики и преодоления облысения, ассоциированного с противоопухолевым лечением**

**Modern means of preventing and overcoming baldness associated with antitumor treatment**

| Тип алопеции<br>по этиологическому фактору/<br>Type of alopecia by etiological<br>factor             | Профилактическая и/или лечебная тактика/<br>Preventive and/or therapeutic tactics                                                                      | Уровень<br>доказательности/<br>Level of evidence |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Химиоиндуцированная/<br>Chemo-induced                                                                | Превентивно электронная охлаждающая шапочка/<br>Preventive electronic cooling cap                                                                      | II                                               |
|                                                                                                      | Стимуляция быстрого восстановления: 2–5 % миноксидил местно<br>дважды в день/Stimulation of rapid recovery: 2–5 % minoxidil topi-<br>cally twice a day | IV                                               |
| Химиоиндуцированная,<br>персистирующая (необратимая)/<br>Chemo-induced, persistent<br>(irreversible) | 5 % миноксидил местно дважды в день/<br>5 % minoxidil topically twice a day                                                                            | IV                                               |
|                                                                                                      | Спиронолактон/Spiroinolactone                                                                                                                          | IV                                               |
| Обусловленная<br>эндокринной терапией/<br>Due to endocrine therapy                                   | 5 % миноксидил местно дважды в день/<br>5 % minoxidil topically twice a day                                                                            | III                                              |
|                                                                                                      | Спиронолактон/Spiroinolactone                                                                                                                          | IV                                               |
| Радиоиндуцированная/<br>Radio- induced                                                               | Стимуляция быстрого восстановления: 2–5 % миноксидил местно<br>дважды в день/Stimulation of rapid recovery: 2–5 % minoxidil topi-<br>cally twice a day | IV                                               |
| Радиоиндуцированная<br>персистирующая (необратимая)/<br>Radio-induced persistent<br>(irreversible)   | 5 % миноксидил местно дважды в день/<br>5 % minoxidil topically twice a day                                                                            | IV                                               |
|                                                                                                      | Хирургические методики (пересадка волос, перенос кожных лоску-<br>тов)/Surgical techniques (hair transplantation, skin flap transfer)                  | IV                                               |
| Аутоиммунная (индуцированная<br>иммунотерапией)/<br>Autoimmune (induced by<br>immunotherapy)         | IV класс топических кортикостероидов/<br>IV class of topical corticosteroids                                                                           | IV                                               |
| Индукционная<br>таргетной терапией/<br>Induced by targeted therapy                                   | 5 % миноксидил местно дважды в день/<br>5 % minoxidil topically twice a day                                                                            | IV                                               |
|                                                                                                      | Топические кортикостероиды при воспалении/<br>Topical corticosteroids for inflammation                                                                 | IV                                               |
| Мадароз/<br>Madaroz                                                                                  | Биматопрост (гель)/Bimatoprost (gel)                                                                                                                   | III                                              |



морбидным фоном, факторами риска, патогенезом и методами коррекции. Разработка профилактики алопеции была нацелена на специфические лекарственные средства наружного или системного применения, среди них иммуноглобулины к химиопрепаратам, вазоконстрикторы, антиоксиданты и ингибиторы перекисного окисления, средства, влияющие на жизненный цикл ВФ, цитокины и факторы роста, ингибиторы апоптоза, аналоги паратиреоидного гормона. Некоторые из них находятся на этапе клинических исследований [6].

Параллельно стали применяться механические или физические методы: давящие эластические повязки, временно перекрывающие кровоток в коже волосистой части головы и средства ее охлаждения. Необходимо подчеркнуть, что охлаждение кожи головы оказывает превентивное действие по отношению к химиоиндуцированной алопеции не только за счет вазоконстрикции с закономерным уменьшением перфузии и локальной суммарной полученной дозы вещества, но и за счет изменения вязкости клеточных мембран и активности ферментных систем, что влияет как на поступление препарата в клетку, так и на чувствительность к нему за счет снижения метаболических процессов [6]. Эволюция охлаждающих методик привела к разработке и промышленному выпуску современных электронных охлаждающих шапочек с опцией выбора размера и формы, не требующих регулярной смены. Последняя особенность предшественников (телевых охлаждающих шапочек) существенно снижала эффективность их применения ввиду быстрого нагрева кожи во время замены [6]. Другими факторами, уменьшающими профилактический эффект, являются некоторые сопутствующие заболевания, возраст, менопаузальный статус, толщина волосного покрова и курение [32]. Высокая превентивная роль охлаждения кожи волосистой части головы с помощью специальных устройств показана рядом рандомизированных многоцентровых исследований [33, 34]. Однако

общепризнанный протокол проведения процедуры отсутствует. Большинство исследователей рекомендует начинать охлаждение за 5–50 мин до введения химиопрепарата и заканчивать через 45 мин – 4 ч после его прекращения [35–37]. Опасения, связанные с повышенным риском развития кожных метастазов в зоне охлаждения, не подтвердились [38–40]. Противопоказаниями к использованию охлаждающих методик являются холодовая аллергия, болезнь холодовой агглютинации, криоглобулинемия, посттравматическая холодовая дистрофия [34].

Лечебно-диагностическая тактика по предотвращению и преодолению алопеции, связанной с противоопухолевой терапией, отражена в табл. 3.

Облысение негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, усугубляя депрессивные расстройства, тревожность, снижая самооценку и приверженность лечению [41]. Рекомендациями общего характера являются тщательный сбор анамнеза, оценка исходного состояния кожи и ее придатков посредством трихоскопии, трихограммы, по показаниям – биопсии; короткая стрижка – до инициации лекарственного лечения, ношение париков, шиньонов, головных уборов, использование маскирующих средств (косметический татуаж и кератиновые спреи для увеличения объема оставшихся волос), медицинская психокоррекция [6]. Полная или частичная потеря волос не является угрожающим жизни токсическим проявлением. Однако выявление алопеции, оценку тяжести, дифференциальную диагностику и адекватную коррекцию, проводимую индивидуально, в каждой ситуации необходимо рассматривать как составной элемент клинического мышления, обеспечивающего персонифицированный лечебный и реабилитационный алгоритм, который позволяет повысить качество жизни больных и снизить тяжесть тревожно-депрессивных расстройств, способствуя повышению эффективности лечения в целом [41].

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Freites-Martinez A., Shapiro J., van den Hurk C., Goldfarb S., Jimenez J.J., Rossi A.M., Paus R., Lacouture M.E. Hair disorders in cancer survivors. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(5): 1199–213. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.056.
- Quesada S., Guichard A., Fiteni F. Cancer-Related Alopecia: From Etiologies to Global Management. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5556. doi: 10.3390/cancers13215556.
- Freites-Martinez A., Shapiro J., Goldfarb S., Nangia J., Jimenez J.J., Paus R., Lacouture M.E. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(5): 1179–96. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055.
- Hofman M., Morrow G.R., Roscoe J.A., Hickok J.T., Mustian K.M., Moore D.F., Wade J.L., Fitch T.R. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer.* 2004; 101(4): 851–7. doi: 10.1002/cncr.20423.
- Can G., Demir M., Erol O., Aydinler A. A comparison of men and women's experiences of chemotherapy-induced alopecia. *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 17(3): 255–60. doi: 10.1016/j.ejon.2012.06.003.
- Dunnill C.J., Al-Tameemi W., Collett A., Haslam I.S., Georgopoulos N.T. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *Oncologist.* 2018; 23(1): 84–96. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0263.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В., Орлова Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11(#3s2). [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Gorbunova V.A., Kruglova L.S., Manzyuk L.V., Orlova R.V., Orlova E.V. Practical recommendations for the drug treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2021; 11(#3s2). (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-42.
- In 't Ven L., Compter I., van Eijnden K., Zindler J., Swinnen A., de Ruyscher D., Rozema T., Troost E.G.C., Eekers D.B.P. Pre-treatment visualization of predicted radiation-induced acute alopecia in brain tumour patients. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022; 33: 106–11. doi: 10.1016/j.ctro.2022.02.003.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). [cited 2022 May].



10. *Shouli J., Fotopoulou C., Erol E., Richter R., Reuss A., Mahner S., Lauraine E.P., Kristensen G., Herrstedt J., du Bois A., Pfisterer J.* Alopecia as surrogate marker for chemotherapy response in patients with primary epithelial ovarian cancer: a metaanalysis of four prospective randomised phase III trials with 5114 patients. *Eur J Cancer*. 2015; 51(7): 825–32. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.008.
11. *Núñez-Torres R., Martín M., García-Sáenz J.A., Rodrigo-Faus M., Del Monte-Millán M., Tejera-Pérez H., Pita G., de la Torre-Montero J.C., Pinilla K., Herraez B., Peiró-Chova L., Bermejo B., Lluch A., González-Neira A.* Association Between ABCB1 Genetic Variants and Persistent Chemotherapy-Induced Alopecia in Women With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(9): 987–91. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1867.
12. *Lakhmiri M., Cavalier-Balloy B., Lacoste C., Cassius C., Baroud-jian B., Delyon J., Lebbé C., Reygagne P.* Nivolumab-induced alopecia areata: A reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep*. 2018; 4(8): 761–5. doi: 10.1016/j.jdc.2018.05.022.
13. *Колесников П.Г., Чхиквадзе В.Д., Бирюкова Т.А.* Редкое наблюдение единичного метастаза рака ободочной кишки в коже волосистой части головы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2022; 22: 34–42. [*Kolesnikov P.G., Chkhikvadze V.D., Biryukova T.A.* A rare observation of a single colon cancer metastasis in the scalp. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology*. 2022; 22: 34–42. (in Russian)].
14. *Беречикидзе Т.Т., Ломоносов К.М.* Вирусная гипотеза патогенеза гнездовой алопеции (теория патогенеза). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 2: 56–8. [*Berechikidze T.T., Lomonosov K.M.* Contribution of viruses to the pathogenesis of alopecia areata (theory of pathogenesis). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012; 2: 56–8. (in Russian)].
15. *Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.* The story of human cytomegalovirus and cancer: increasing evidence and open questions. *Neoplasia*. 2009; 11(1): 1–9. doi: 10.1593/neo.81178.
16. *Лоран О.Б., Сиякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Дольнов И.А., Кононков И.В., Кандинова Ю.В.* Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2015; 3: 32–6. [*Laurent O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., Kosov V.A., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Dolnov I.A., Kononkov I.V., Kandinova Yu.V.* The role of some viruses in the carcinogenesis of bladder cancer. *Oncourology*. 2015; 3: 32–6. (in Russian)].
17. *Whiting D.A.* Hair growth and disorders. *Springer Berlin Heidelberg*. 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-46911-7>.
18. *Paus R., Haslam I.S., Sharov A.A., Botchkarev V.A.* Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 50–9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70553-3.
19. *Кузнецов С.Л., Мушкхамбаров Н.Н.* Гистология, цитология и эмбриология: краткий курс. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 180 с. [*Kuznetsov S.L., Mushkhambarov N.N.* Histology, Cytology and embryology: a short course. Moscow: Medical News Agency, 2012. 180 p. (in Russian)].
20. *Jain N., Doshi B., Khopkar U.* Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology*. 2013; 5(4): 170–8. doi: 10.4103/0974-7753.130385.
21. *Mubki T., Rudnicka L., Olszewska M., Shapiro J.* Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(3). doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.070.
22. *Purba T.S., Haslam I.S., Poblet E., Jiménez F., Gandarillas A., Izeta A., Paus R.* Human epithelial hair follicle stem cells and their progeny: current state of knowledge, the widening gap in translational research and future challenges. *Bioessays*. 2014; 36(5): 513–25. doi: 10.1002/bies.201300166.
23. *Panteleyev A.A., Jahoda C.A., Christiano A.M.* Hair follicle predetermination. *J Cell Sci*. 2001; 114(19): 3419–31. doi: 10.1242/jcs.114.19.3419.
24. *Panteleyev A.A.* Functional anatomy of the hair follicle: The Secondary Hair Germ. *Exp Dermatol*. 2018; 27(7): 701–20. doi: 10.1111/exd.13666.
25. *Botchkarev V.A., Komarova E.A., Siebenhaar F., Botchkareva N.V., Komarov P.G., Maurer M., Gilchrist B.A., Gudkov A.V.* p53 is essential for chemotherapy-induced hair loss. *Cancer Res*. 2000; 60(18): 5002–6.
26. *Komarov P.G., Komarova E.A., Kondratov R.V., Christov-Tselkov K., Coon J.S., Chernov M.V., Gudkov A.V.* A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science*. 1999; 285(5434): 1733–7. doi: 10.1126/science.285.5434.1733.
27. *Liu X., Chua C.C., Gao J., Chen Z., Landy C.L., Hamdy R., Chua B.H.* Pifithrin- $\alpha$  protects against doxorubicin-induced apoptosis and acute cardiotoxicity in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286(3): 933–9. doi: 10.1152/ajpheart.00759.2003.
28. *Strom E., Sathe S., Komarov P.G., Chernova O.B., Pavlovskaya I., Shyshynova I., Borykh D.A., Burdelya L.G., Macklis R.M., Skaliter R., Komarova E.A., Gudkov A.V.* Small-molecule inhibitor of p53 binding to mitochondria protects mice from gamma radiation. *Nat Chem Biol*. 2006; 2(9): 474–9. doi: 10.1038/nchembio809.
29. *Sohn D., Graupner V., Neise D., Essmann F., Schulze-Osthoff K., Jänicke R.U.* Pifithrin- $\alpha$  protects against DNA damage-induced apoptosis downstream of mitochondria independent of p53. *Cell Death Differ*. 2009; 16(6): 869–78. doi: 10.1038/cdd.2009.17.
30. *Kang D., Kim I.R., Im Y.H., Park Y.H., Ahn J.S., Lee J.E., Nam S.J., Park H., Kim E., Lee H.K., Lee D.Y., Cho J.* Quantitative changes in skin composition parameters due to chemotherapy in breast cancer patients: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 152(3): 675–82. doi: 10.1007/s10549-015-3502-4.
31. *Yoo G.S., Kang D., Kim I.R., Park H., Kim E., Cho W.K., Kim H., Choi D.H., Ma J.C., Park W.* Quantitative Changes in Skin Composition Parameters after Radiation Therapy According to Surgery Types Among Patients with Breast Cancer: A Prospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2022; 22(2): 224–31. doi: 10.1016/j.clbc.2021.06.013.
32. *Schaffrin-Nabe D., Schmitz I., Josten-Nabe A., von Hehn U., Voigtmann R.* The Influence of Various Parameters on the Success of Sensor-Controlled Scalp Cooling in Preventing Chemotherapy-Induced Alopecia. *Oncol Res Treat*. 2015; 38(10): 489–95. doi: 10.1159/000440636.
33. *van den Hurk C.J., Peerbooms M., van de Poll-Franse L.V., Nortier J.W., Coebergh J.W., Breed W.P.* Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients - results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol*. 2012; 51(4): 497–504. doi: 10.3109/0284186X.2012.658966.
34. *Nangia J., Wang T., Osborne C., Niravath P., Otte K., Papish S., Holmes F., Abraham J., Lacouture M., Courtwright J., Paxman R., Rude M., Hilsenbeck S., Osborne C.K., Rimawi M.* Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(6): 596–605. doi: 10.1001/jama.2016.20939.
35. *van den Hurk C.J., Breed W.P., Nortier J.W.* Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2012; 20(12): 3255–60. doi: 10.1007/s00520-012-1465-0.
36. *Komen M.M., Smorenburg C.H., van den Hurk C.J., Nortier J.W.* Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Oncologist*. 2013; 18(7): 885–91. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0332.
37. *Komen M.M., Breed W.P., Smorenburg C.H., van der Ploeg T., Goey S.H., van der Hoeven J.J., Nortier J.W., van den Hurk C.J.* Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2016; 24(6): 2735–41. doi: 10.1007/s00520-016-3084-7.
38. *Lemieux J., Desbiens C., Hogue J.C.* Breast cancer scalp metastasis as first metastatic site after scalp cooling: two cases of occurrence after 7- and 9-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 128(2): 563–6. doi: 10.1007/s10549-011-1453-y.
39. *Lemieux J., Amireault C., Provencher L., Maunsell E.* Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118(3): 547–52. doi: 10.1007/s10549-009-0342-0.
40. *Lemieux J., Provencher L., Perron L., Brisson J., Amireault C., Blanchette C., Maunsell E.* No effect of scalp cooling on survival among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149(1): 263–8. doi: 10.1007/s10549-014-3231-0.
41. *Spermer-Unterweger B.* Depression bei onkologischen PatientInnen [Depression in cancer patients]. *Wien Med Wochenschr*. 2015; 165(15–16): 297–303. German. doi: 10.1007/s10354-015-0363-8.

Поступила/Received 31.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 29.09.2022

Принята к публикации/Accepted 17.10.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Станоевич Ирина Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия); врач акушер-гинеколог отдела эндокринной хирургии Института клинической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2977-8789. ORCID: 0000-0002-9681-672X.

**Хвостовой Владимир Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). E-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3841-4164.

**Тишина Екатерина Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 6809-9096. ORCID: 0000-0003-1606-2380.

**Дьячкова Виктория Игоревна**, студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0002-9737-5567.

**Петроченко Дмитрий Владимирович**, аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 1102-0684. ORCID: 0000-0001-7910-5611.

**Быканова Анна Михайловна**, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0002-8478-2665.

**Силина Лариса Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 6403-4560. ORCID: 0000-0001-7792-3290.

**Станоевич Углеша Спасоевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» комитета здравоохранения Курской области (г. Курск, Россия). SPIN-код: 8988-3420. ORCID: 0000-0002-9057-6227.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Станоевич Ирина Васильевна**: разработка научной концепции работы, анализ данных литературы, написание первоначального текста статьи, критический пересмотр правок с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Хвостовой Владимир Владимирович**: постановка научно-клинической задачи, критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Тишина Екатерина Игоревна**: анализ литературы и первоначального текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания с позиций дерматовенеролога.

**Дьячкова Виктория Игоревна**: поиск литературных источников

**Петроченко Дмитрий Владимирович**: поиск литературных источников, написание фрагментов статьи.

**Быканова Анна Михайловна**: поиск литературных источников, написание фрагментов статьи.

**Силина Лариса Вячеславовна**: критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Станоевич Углеша Спасоевич**: критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Благодарности

*Авторы выражают благодарность графическому дизайнеру Захарову Владимиру Николаевичу за помощь в подготовке рисунков.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Irina V. Stanoevich**, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Kursk State Medical University (Kursk, Russia); Obstetrician-Gynecologist, Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9681-672X.

**Vladimir V. Khvostovoi**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Department of Skin, Bone and Soft Tissue Tumors, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). E-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3841-4164.

**Ekaterina I. Tishina**, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Dermatology and Venerology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-1606-2380.

**Victoria. I. Dyachkova**, 6th year student of the Faculty of Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-9737-5567.

**Dmitry V. Petrochenko**, Postgraduate at the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Hospital for Antitumor Drug Therapy, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7910-5611.

**Anna M. Bykanova**, Assistant Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Hospital for Antitumor Drug Therapy, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-8478-2665.

**Larisa. V. Silina**, MD, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venerology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7792-3290.

**Uglesha S. Stanoevich**, MD, Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head Physician of Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-9057-6227.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Irina V. Stanoevich**: study conception, data analysis, writing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Vladimir V. Khvostovoi**: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Ekaterina. I. Tishina**: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Victoria. I. Dyachkova**: data collection and interpretation.

**Dmitry V. Petrochenko**: data collection, writing of the manuscript.

**Anna M. Bykanova**: data collection, writing of the manuscript

**Larisa. V. Silina**: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

**Uglesha S. Stanoevich**: critical revision of the manuscript 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.*

#### **Acknowledgment**

*The authors express their gratitude to V. N. Zakharov, a graphic designer, for his help in preparing graphic material.*

Для цитирования: Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н. Лечение солидных опухолей ингибиторами контрольных точек на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции: стоит ли рисковать? Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-141-150

For citation: Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Imyaninov E.N. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors in HIV-infected patients: is it worth the risk? Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-141-150

## ЛЕЧЕНИЕ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: СТОИТ ЛИ РИСКОВАТЬ?

Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов

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: degtyarevaekaterina@mail.ru.

### Аннотация

**Цель исследования** – представить имеющиеся данные о переносимости ингибиторов контрольных точек (ИКТ) у онкологических пациентов,отягощенных ВИЧ-инфекцией. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников, опубликованных в базах данных PubMed, Cochrane Library и UpToDate по февраль 2022 г. **Результаты.** В статье изложены предпосылки и опыт применения ИКТ для лечения злокачественных опухолей у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. **Заключение.** До недавнего времени наличие вирусных заболеваний, в т.ч. ВИЧ-инфекции, являлось одним из ключевых противопоказаний для назначения иммунотерапии. Однако последние научные публикации демонстрируют эффективность и хорошую переносимость ИКТ у онкологических пациентов, отягощенных ВИЧ-инфекцией. Дальнейшие проспективные исследования позволяют определить потенциал иммунотерапии в клинической практике у данной категории больных.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, ВИЧ, Т-клеточное истощение, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, иммуноопосредованные нежелательные явления.

## IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF SOLID TUMORS IN HIV-INFECTED PATIENTS: IS IT WORTH THE RISK?

E.A. Degtiareva, S.A. Protsenko, E.N. Imyaninov

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

### Abstract

**Objective.** To present the available data regarding the tolerance of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with concurrent HIV. **Material and Methods.** A literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Cochrane Library and UpToDate up to February 2022. **Results.** The article outlines the background and experience of using ICIs for the treatment of malignant tumors in patients with concomitant HIV infection. **Conclusions.** Until recently, the presence of chronic infections, including HIV infection, was one of the key contraindications for prescribing immunotherapy. However, the recent scientific publications demonstrate the efficacy and good tolerability of ICIs in cancer patients with concurrent HIV. Future prospective clinical trials will help to predetermine the potential of immunotherapy in clinical practice in this patients.

**Key words:** cancer, HIV, T-cell exhaustion, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events.



## Введение

Лечение злокачественных опухолей у пациентов, инфицированных ВИЧ, представляет особую сложную проблему с учетом низкой эффективности стандартных режимов терапии на фоне прогрессирующей ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, потенциального взаимодействия между противоопухолевыми и противовирусными препаратами. Кроме того, наличие активного вирусного процесса в целом может являться препятствием для инициации противоопухолевого лечения. Проблема усугубляется и сравнительно небольшой долей таких больных, что не позволяет проводить крупномасштабные проспективные клинические исследования и определить оптимальный алгоритм лечения.

ВИЧ-позитивный статус больного до последнего момента являлся ограничением и для применения революционной иммунотерапии из-за опасений развития более тяжелых нежелательных явлений и возможной реактивации ВИЧ-инфекции или любого другого инфекционного процесса. Тем не менее появляются новые данные, свидетельствующие в пользу ИКТ как эффективного и безопасного метода противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов со стойким выраженным нарушением иммунной системы. Более того, блокирование иммунных контрольных точек позволяет влиять на персистенцию ВИЧ путем воздействия на латентные резервуары вируса и ВИЧ-специфический иммунитет, и поэтому в настоящее время рассматривается в контексте стратегии лечения ВИЧ-инфекции.

## ВИЧ и Т-клеточный иммунитет

Инфекция ВИЧ вызывается РНК-содержащими ретровирусами (ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2). Последний вариант встречается значительно реже и считается менее вирулентным. Уникальное взаимодействие ВИЧ с иммунной системой приводит к стойкому, прогрессирующему иммунодефициту и, как следствие, развитию вторичных инфекционных и некоторых онкологических заболеваний [1].

Повреждение иммунной системы при ВИЧ-инфекции является системным, но главным образом затрагивает Т-клеточное звено иммунитета [1]. Как известно, своеобразными «воротами» для ВИЧ являются рецепторы CD4, которые экспрессируются в первую очередь на поверхности Т-хелперов, а также моноцитов, макрофагов, клеток Лангерганса, микроглии, тимоцитов и ряда других клеток [2]. После проникновения вируса внутрь клетки-мишени происходит реверсия вирусной РНК в провирусную ДНК, которая затем встраивается в хромосомную ДНК клетки-хозяина, формируя латентные резервуары ВИЧ и тем самым обеспечивая пожизненное носительство инфекции. Дальнейший сценарий патогенеза ВИЧ-инфекции зависит от типа инфицированной клетки, степени ее активности и

состояния иммунной системы. В CD4+ Т-клетках ВИЧ долгое время может находиться в латентном состоянии. В таком виде вирус не распознается иммунной системой, не обнаруживается стандартными иммунологическими методами исследования и не чувствителен к действию антиретровирусной терапии (АРВТ). При активации Т-лимфоцитов, например при воздействии другого патогена, происходит репликация вируса с образованием множества вирионов, при этом сама клетка подвергается апоптозу. В макрофагах и моноцитах репликация вируса происходит постоянно, но достаточно медленно. Такие клетки в отличие от Т-хелперов не гибнут, однако обеспечивают гиперсекрецию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), активирующих зараженные клетки. Хроническая персистенция ВИЧ при отсутствии АРВТ приводит к массовому функциональному истощению зараженных и незараженных Т-лимфоцитов, апоптозу здоровой популяции CD4+ Т-клеток и, как результат, снижению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8, что ведет к дальнейшей иммунной дисфункции и дисрегуляции и невозможности полной элиминации вируса [1, 3].

Феномен Т-клеточного истощения подразумевает изменения как Т-хелперов, так и Т-киллеров, которые заключаются в угнетении продукции цитокинов, снижении пролиферативной активности, потере функционального потенциала и повышении восприимчивости к апоптозу. Характерной особенностью истощенных Т-клеток является повышенная экспрессия на их мембране коингибирующих иммунных контрольных точек. Белок PD-1 является основным маркером истощения, коррелирующим с повышенной вирусной нагрузкой и пониженным пулом CD4+ Т-лимфоцитов [4, 5]. По мере увеличения степени Т-клеточного истощения повышается уровень других коингибирующих молекул, включая CTLA-4, TIM3, LAG3, Т-клеточный иммунорецептор с Ig и ITIM доменами (TIGIT), В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор (BTLA), 2B4 (CD244) и CD160 [6, 7]. Причем высокая экспрессия этих белков, как и в случае с PD-1, также положительно коррелирует с прогрессированием заболевания и отрицательно – с уровнем CD4+ Т-клеток [8]. Считается, что после начала АРВТ и не определяемой на этом фоне вирусной нагрузки уровень экспрессии иммунных контрольных точек на Т-клетках постепенно снижается, хотя остается повышенным по сравнению с не инфицированными ВИЧ лицами [3].

## Блокада иммунных контрольных точек как метод терапии ВИЧ-инфекции

Недавние исследования показали, что различные коингибирующие белки-рецепторы преимущественно экспрессируются на латентно инфицированных клетках [8]. Таким образом, можно предположить, что блокада этих рецепторов

либо их лигандов позволит: 1) реверсировать латентное состояние ВИЧ в CD4+ Т-клетках и затем реактивировать репликацию ВИЧ и 2) подавить признаки Т-клеточного истощения и тем самым перезапустить противовирусный иммунитет с целью элиминации реактивированных клеток с ВИЧ-резервуарами.

Действительно, ряд исследований, проведенных *in vitro* на зараженных ВИЧ клеточных культурах, подтвердил, что блокирование PD-1/PD-L1 сигнального пути способствует увеличению количества CD4+ Т-лимфоцитов и снижению вирусной нагрузки [4, 5]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в экспериментах *in vivo* на моделях нечеловекообразных приматов, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян (SIV) [9]. Эффективность иммунотерапии была отмечена как на ранней (10-я нед), так и на поздней (90-я нед) стадиях хронической инфекции даже в условиях выраженной лимфопении. Усиление противовирусной функции CD8+ Т-клеток и более быстрое подавление вирусной нагрузки у SIV-инфицированных макаков наблюдались при сочетанном применении анти-PD-1 препаратов и стандартной АРВТ [10]. Более многообещающие результаты отмечены на моделях *ex vivo* при использовании одновременно всех 4 моноклональных антител к PD-1, CTLA-4, TIM-3 и TIGIT [7].

### Иммунотерапия у больных солидными опухолями с ВИЧ

Обнадёживающие результаты, показывающие связь между персистенцией ВИЧ и экспрессией иммунных контрольных точек, побудили инициировать исследования *in vivo* по применению ИКТ у онкологических пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Ниже представлены некоторые из них (таблица). Результаты текущих испытаний доказывают перспективность применения ИКТ у онкологических больных с иммунодефицитом. Стоит сразу отметить, что большинство пациентов получали АРВТ до старта иммунотерапии, хотя в ряде случаев лечение проводилось на фоне глубокого иммунодефицита или неконтролируемой вирусной инфекции, но тем не менее это не ухудшило общие результаты лечения. Вместе с тем, частота и профиль нежелательных явлений существенно не отличались от общей популяции.

Например, удовлетворительная переносимость пембролизумаба при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции отмечена в исследовании T. Uldrick et al. [17]. Авторами зарегистрировано всего 13 случаев иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ): гипотиреоз (n=6), плеврит (n=3), сыпь (n=2), повышение печеночных трансаминаз (n=1) и миалгия (n=1), т.е. типичных иоНЯ для данного препарата. Только у 1 (3,3 %) больного выявлена токсичность  $\geq 2$ -й степени (гепатит 3-й степени тяжести). Все пациенты про-

должали получать АРВТ, и ни у одного из них не было отмечено неконтролируемой ВИЧ-инфекции. Обновленные данные об эффективности лечения в этой когорте пациентов были представлены в 2022 г. [20]. Частота достижения контроля над заболеванием составила 59,4 % (полный ответ – 1, частичный ответ – 4, стабилизация заболевания – 14). Наиболее высокая активность пембролизумаба была установлена при НМРЛ, саркоме Капоши и неходжкинской лимфоме. Авторы также подтвердили реверсию латентности ВИЧ после 1 дозы пембролизумаба, поддерживая тем самым идею использовать этот препарат в сочетании с другими методами противовирусной терапии для уменьшения резервуаров ВИЧ [20].

В 2019 г. свои результаты опубликовала группа экспертов из CANCEVIN – французской междисциплинарной комиссии по борьбе с онкологическими заболеваниями у людей, живущих с ВИЧ [16]. Нежелательные явления зарегистрированы у 6/23 (26,1 %) пациентов, получивших PD-1 ингибиторы (ниволумаб либо пембролизумаб) по поводу НМРЛ, меланомы или рака головы и шеи. Тяжелые осложнения 3-й степени тяжести отмечены только у 2 больных: у одного – в виде отсроченного интерстициального заболевания легких иммуноаллергического генеза, у другого – в виде увеита, который позже был расценен как проявление нейросифилиса.

N. Shah et al. (2019) провели ретроспективное исследование с включением 50 пациентов с различными злокачественными новообразованиями и сопутствующей хронической вирусной инфекцией [21]. Среди них 16 имели ВИЧ, 29 – вирусный гепатит В (ВГВ) и/или С (ВГС), 5 – ВИЧ, ВГВ и/или ВГС. Даже при наличии нескольких коинфекций наблюдалась схожая переносимость лечения, как и у неинфицированных пациентов. Так, иоНЯ любой степени тяжести развились в 24 % случаев в когорте больных с ВИЧ (n=21) и в 44 % – в когорте больных с ВГВ/ВГС (n=34); а иоНЯ  $\geq 3$ -й степени тяжести – у 14 и 29 % больных соответственно. Иммунотерапия не привела к значимым изменениям в вирусной нагрузке и уровне CD4, так же как и к реактивации ВГВ/ВГС. Вместе с тем, частота объективного ответа составила 28 % в 1-й когорте пациентов и 21 % – во 2-й, ответ наблюдался даже при выраженном иммунодефиците (при уровне CD4 40 клеток/мкл).

Продолжаются клинические исследования I/II фаз (NCT02408861, NCT04514484, NCT02595866, NCT03094286, NCT03354936, NCT04499053) по оценке эффективности и безопасности применения ИКТ отдельно или в сочетании с другими препаратами для лечения злокачественных опухолей у ВИЧ-позитивных больных. Их результаты позволят определить потенциал иммунотерапии в рутинной клинической практике.

# Избранные клинические исследования по применению ИКТ для лечения злокачественных опухолей у ВИЧ-позитивных пациентов

## Selected clinical trials on the use of ICIs for the treatment of malignant tumors in HIV-positive patients

| Исследование/<br>Clinical trial       | Гистотип<br>опухоли/<br>Cancer histotype                                                                                                  | Класс ИКТ/<br>Class of ICI                                                                                                                                                                      | № больных/<br>№ of patients | ВИЧ-статус до иммунотерапии/<br>HIV status before immunotherapy |                                                                |               | иоНЯ >2 ст./<br>irAEs >2<br>grade                                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                 |                             | CD4, кле-<br>ток/мкл/<br>CD4, cells/<br>mcL                     | Вирусная<br>нагрузка,<br>копий/мл/<br>Viral load,<br>copies/ml | APBT/<br>ARVT |                                                                                             |
| Heppt M.V. et al.,<br>2017 [11]       | Меланома/Mela-<br>нома (9), Карци-<br>нома Меркеля/<br>Merkel cell carci-<br>noma (1)                                                     | анти-PD-1/anti-PD-1 (4),<br>анти-CTLA-4/anti-CTLA-4<br>(3), анти-PD-1 + анти-<br>CTLA-4/anti-PD-1 + anti-<br>CTLA-4 (3)                                                                         | 10                          | 76–870                                                          | 6/8 – HO/UD                                                    | 9/10          | 2/10: колит<br>и миозит/<br>colitis and<br>myositis                                         |
| Chang E. et al.,<br>2018 [12]         | Несколько гисто-<br>типов/<br>Multiple histotypes                                                                                         | анти-PD-1/anti-PD-1                                                                                                                                                                             | 16                          | 63–915                                                          | 10/16 – HO/<br>UD;<br>6/16 – 10-100                            | 15/16         | 4/15:<br>пульмонит/<br>pneumonitis                                                          |
| Galanina N. et al.,<br>2018 [13]      | Саркома Капоши/<br>Kaposi sarcoma                                                                                                         | анти-PD-1/anti-PD-1                                                                                                                                                                             | 9                           | 4/9 – <200                                                      | 5/9 – HO/UD;<br>4/9 – 22-<br>549704                            | 9/9           | 0/15                                                                                        |
| Ostios-Garcia L. et<br>al., 2018 [14] | HMPJI/<br>NSCLC                                                                                                                           | анти-PD-1/anti-PD-1                                                                                                                                                                             | 7                           | 57–1147                                                         | 6/7 – HO/UD;<br>1/7 – 12589                                    | 6/7           | 0/7                                                                                         |
| Cook M.R. et al.,<br>2019 [15]        | Несколько гисто-<br>типов/<br>Multiple histotypes                                                                                         | анти-PD-1/anti-PD-1 (62),<br>анти-CTLA-4/anti-CTLA-4<br>(6),<br>анти-PD-1 + анти-CTLA-4/<br>anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (4),<br>анти-CTLA-4, затем анти-<br>PD-1/anti-CTLA-4, then<br>anti-PD-1 (1) | 73                          | 57–1147                                                         | 31/37 – HO/<br>UD                                              | 69/73         | 6/70: СД,<br>колит, миозит<br>и гепатит/<br>DM, colitis,<br>myositis and<br>hepatitis       |
| Spano J.P. et al.,<br>2019 [16]       | HMPJI/NSCLC<br>(21), Меланома/<br>Melanoma (1),<br>ОГШ/HNC (1)                                                                            | анти-PD-1/anti-PD-1                                                                                                                                                                             | 23                          | 125–1485                                                        | 21/23 – HO/<br>UD                                              | 23/23         | 0/23                                                                                        |
| Uldrick T.S. et al.,<br>2019 [17]     | Саркома Капоши/<br>Kaposi sarcoma<br>(6),<br>НХЛ/NHL (5),<br>Опухоли, не<br>ассоциированные<br>с ВИЧ/Non-AIDS-<br>related cancers<br>(19) | анти-PD-1/anti-PD-1                                                                                                                                                                             | 30                          | 132–966                                                         | 26/30 – HO/<br>UD;<br>4/30 – <200                              | 30/30         | 1/30: гепатит/<br>hepatitis                                                                 |
| Gonzalez-Cao M. et<br>al., 2020 [18]  | Несколько<br>гистотипов/<br>Multiple histotypes                                                                                           | анти-PD-L1/anti-PD-L1                                                                                                                                                                           | 20                          | 20/20 –<br>>100                                                 | 20/20 – HO/<br>UD                                              | 20/20         | 0/20                                                                                        |
| Lavole A. et al.,<br>2021 [19]        | HMPJI/<br>NSCLC                                                                                                                           | анти-PD-1/anti-PD-1                                                                                                                                                                             | 16                          | 187–778                                                         | 16/16 – <200                                                   | 16/16         | 1/16: зуд,<br>онихолизис<br>и пемфиго-<br>ид/ pruritus,<br>onycholysis<br>and<br>pemphigoid |

Примечание: иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; HO – не определяется; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; СД – сахарный диабет; ОГШ – опухоли головы и шеи; НХЛ – неходжкинская лимфома.

Note: irAEs – immune-related adverse events; UD – undetectable; NSCLC – non-small cell lung cancer; DM – diabetes mellitus; HNC – head and neck cancer; NHL – non-Hodgkin lymphoma.

### Иммунотерапия и реактивация ВИЧ

Данные о возможности реактивации ВИЧ на фоне иммунотерапии пока противоречивы. Например, A. Guihot et al. представили клинический случай временного повышения вирусной нагрузки с последующим ее снижением у больного метастатическим НМРЛ и сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получающего терапию ниволумабом [22]. Причем пик виремии пришелся на 45-й день противоопухолевого лечения, а возврат к почти исходным показателям – к 120-му дню. Вместе с этим, к 30-му дню снизилось количество PD-1 позитивных Т-лимфоцитов, а к 120-му дню – уровень ДНК ВИЧ в моноклеарных клетках периферической крови. Авторы предполагают, что ниволумаб в данном случае сработал по принципу «shock-and-kill», подталкивая к преходящей реактивации репликации вируса и последующее его уничтожение.

Транзиторный всплеск виремии отмечен в другой серии клинических случаев, однако лишь у 1 из 7 больных с той же нозологией и после 1 введения пембролизумаба [14]. Одновременно с этим в ряде других небольших исследований с использованием пембролизумаба было показано, что уровень РНК ВИЧ и CD4+ Т-лимфоцитов в крови оставался стабильным как до лечения, так и после [14, 17, 23].

Недавно опубликованы обнадеживающие результаты системного обзора [15]. Только у 2 (7,1 %) из 28 онкологических пациентов с ранее неопределяемой сывороточной РНК ВИЧ после начала иммунотерапии выявлена реактивация ВИЧ-инфекции; в то же время у 5 (83,3 %) из 6 больных с изначально определяемым уровнем виремии отмечено снижение вирусной нагрузки, причем у 4 (80,0 %) из них вирус не определялся даже после завершения противоопухолевого лечения. Кстати, частота иоНЯ  $\geq 3$ -й степени тяжести была сопоставима с обычной группой пациентов и составила 8,6 %. Не менее важно, что ни в одном из анализируемых исследований не было отмечено развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) во время иммунотерапии. Исходя из этих данных, реактивация ВИЧ-инфекции на фоне терапии ИКТ встречается редко и обычно носит временный характер и поэтому не должна быть причиной для прерывания или полной отмены иммунотерапии [15, 24].

### Иммунотерапия и оппортунистические инфекции

Немаловажная проблема при проведении терапии ИКТ – активация хронических или развитие *de novo* оппортунистических инфекций. В первую очередь в группу риска входят пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу развившихся иоНЯ [25]. Установлено, что данные инфекционные осложнения возникают в 7–20 % случаев на фоне длительной терапии ГКС

и/или ингибиторами ФНО- $\alpha$  (инфликсимабом), преимущественно после комбинированной иммунотерапии [26, 27]. Поэтому с целью снижения риска подобных осложнений больным, длительно ( $>3$ –4 нед) получающим преднизолон в дозе  $\geq 20$ –30 мг/сут либо другие иммуносупрессоры, необходимо дополнительно назначать антибиотики широкого спектра действия и антимикотики (например, флуконазол) [28–30].

Случаи развития оппортунистических инфекций встречаются и у больных без иоНЯ, т.е. у пациентов, не получающих иммуносупрессивные препараты [31–33]. В основном сообщается о реактивации туберкулеза на фоне терапии анти-PD-1 моноклональными антителами, но только в эндемичных регионах [34, 35]. Например, частота выявления туберкулеза в Южной Корее составляет 0,3 % среди всех онкологических пациентов, которым проводится терапия ИКТ, в Японии – 1,7 %, а в таких неэндемичных странах, как США и Германия, – 0 % [36]. Некоторые авторы предполагают, что пусковым механизмом оппортунистической инфекции является парадоксальное воздействие ИКТ не только на опухолевую ткань, но и на микроорганизмы, что сходно с ВСВИС, присущим для АРВТ. В пользу этой теории говорит тот факт, что во всех опубликованных клинических случаях наблюдался выраженный регресс опухоли, пациенты не находились в состоянии явной иммуносупрессии, и, наконец, реактивация инфекции не была отмечена на фоне предыдущих линий терапии цитостатиками, для которой свойственно подавление иммунитета [31–33].

Риск развития оппортунистических инфекций у лиц, живущих с ВИЧ, зависит от их вирусно-иммунологического статуса: вероятность ниже при подавленной вирусной нагрузке и уровне CD4  $>200$  клеток/мкл на фоне приема АРВТ. Однако следует учитывать, что у 40 % ВИЧ-позитивных пациентов в течение первых 3 мес АРВТ может возникнуть временное клиническое ухудшение или появление новых вторичных заболеваний (например, туберкулеза, криптококкоза, саркоидоза, саркомы Капоши), несмотря на увеличение количества CD4+ Т-лимфоцитов и снижение виремии в плазме крови [37]. Данное состояние расценивается как ВСВИС и не является основанием для отмены/прерывания АРВТ или смены линии лечения [37, 38]. К такому парадоксальному синдрому чаще привержены пациенты с тяжелым иммунодефицитом, сопутствующими инфекциями или злокачественными новообразованиями с выраженным воспалительным компонентом, а также больные с коротким интервалом времени между лечением оппортунистического заболевания и началом АРВТ [39, 40]. Интересно, что ВСВИС чаще наблюдается при неходжкинских лимфомах и саркоме Капоши и реже – при других солидных опухолях [39].



Понимание исходно высокого риска развития различных оппортунистических заболеваний у онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией может стать препятствием для проведения иммунотерапии, однако подобных случаев в литературе еще не описано. Возможно, это связано с тем, что терапия ИКТ пока не применяется широко у этой иммунокомпрометированной популяции пациентов.

### Межлекарственное взаимодействие

У онкологических больных сопутствующий прием препаратов как в рамках сопроводительной терапии, так и по поводу коморбидных заболеваний является обычным явлением, что сопряжено с высоким риском нежелательного межлекарственного взаимодействия, последствиями которого могут стать недостаточная реализация эффекта или развитие тяжелых токсических реакций [41–43]. И хотя в большинстве стран онкологи, к сожалению, не проводят рутинную проверку на совместимость лекарственных средств, мировая статистика показывает, что у 27–58 % онкологических пациентов возникают межлекарственные взаимодействия, причем в 20 % случаев требуется активное медицинское вмешательство [44].

Системная противоопухолевая терапия у пациентов, инфицированных ВИЧ, представляет особые трудности [45–48]. В целом, рекомендуется избегать совместного назначения стандартных противоопухолевых и антиретровирусных препаратов ввиду того, что большинство из них являются конкурентными ингибиторами или индукторами цитохрома P450 либо других ферментов, участвующих в биотрансформации лекарственных средств, что, в свою очередь, может привести к изменениям экспозиции и активности соответствующих терапевтических агентов [45, 49].

Официальных исследований лекарственного взаимодействия ИКТ с препаратами, направленными на лечение ВИЧ-инфекции, не проводилось, однако предполагается, что данный класс лекарственных средств имеет низкий потенциал влияния на фармакокинетику и фармакодинамику других препаратов, поскольку его метаболизм задействует неспецифические катаболические пути и не затрагивает систему CYP450 [45, 47, 48, 50, 51].

Стоит отдельно подчеркнуть, что существует целый ряд сопутствующих лекарственных веществ, которые могут изменять иммунный баланс еще до начала иммунотерапии, например, за счет нарушения гомеостатического баланса в микробиоме кишечника или лекарственно-индуцированной иммуносупрессии. К таким препаратам, согласно исследованию A. Cortellini et al., относятся глюкокортикостероиды, антибиотики, ингибиторы протонной помпы, антикоагулянты и опиоидные анальгетики [43]. Сочетанное применение подобных препаратов с ИКТ ухудшает клинический эффект последних и снижает пока-

затели выживаемости. При совместном назначении иммунотерапии и АРВТ такого негативного иммуномодулирующего воздействия не отмечено, что также оправдывает применение ИКТ у людей, живущих с ВИЧ [52].

### Рекомендации по проведению терапии ИКТ у онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией

Согласно современным рекомендациям по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием злокачественных опухолей, АРВТ рекомендовано начинать как можно раньше, не откладывая при этом противоопухолевую терапию [53, 54]. Если пациент уже получает АРВТ, ее следует продолжить во время лечения онкологического заболевания, при этом может потребоваться модификация схем и доз антиретровирусных препаратов ввиду возможного межлекарственного взаимодействия или совпадающих нежелательных явлений, но только если назначена химиоиммунотерапия или комбинация ИКТ и таргетных препаратов. Прерывать АРВТ не рекомендуется во избежание иммуносупрессии, развития оппортунистических инфекций и лекарственной резистентности [54, 55].

Первоочередность мероприятий для пациентов, которым еще не назначено специализированное лечение, не определена. В этой ситуации, согласно рекомендациям NCCN, АРВТ можно начать либо как минимум за 7 дней до старта противоопухолевой лекарственной терапии, либо через достаточный промежуток времени после ее начала, чтобы в случае возникновения побочного эффекта можно было определить, какой препарат его вызвал [54].

Согласно рекомендациям по иммунотерапии у пациентов с хроническими инфекциями и иммуносупрессией, разработанным испанской группой по меланоме (GEM) совместно с вирусологами и иммунологами, терапию ИКТ желательно начинать при неопределяемой вирусной нагрузке (либо при виремии <50 копий/мл, что обычно достигается спустя 4 нед после начала АРВТ) и уровне CD4 >200 клеток/мкл; при иных показателях ВИЧ-статуса необходим индивидуальный подход [55]. Авторы рекомендуют использовать монотерапию анти-PD-1/PD-L1 моноклональными антителами, учитывая данные системных обзоров и нерандомизированных клинических исследований [55].

До начала и во время лечения обязательно должен проводиться мониторинг вирусной нагрузки, количества CD4+ Т-лимфоцитов, ИРИ по соотношению CD4/CD8 в соответствии с обычным графиком, предусмотренным в клинических рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции [38, 54, 55]. Преходящие всплески виремии до 400 копий/мл не являются клинически значимыми и не требуют коррекции режимов терапии [55]. Однако если в процессе лечения вирусная нагрузка становится

определяемой в нескольких последовательных анализах, рекомендуется провести терапевтический лекарственный мониторинг с определением концентрации препаратов и/или генетическое тестирование на лекарственную устойчивость [55].

С целью снижения риска нежелательных явлений или неконтролируемой вирусной инфекции перед началом курса иммунотерапии дополнительно рекомендуется провести скрининг на вирусные гепатиты и при необходимости назначить противовирусную терапию [29, 54]. Кроме того, у лиц повышенного риска до начала иммунотерапии и перед назначением препаратов с иммуносупрессивным действием (преимущественно инфликсимаба) необходимо выполнить скрининг на туберкулез и другие оппортунистические инфекции, особенно если пациент ранее их перенес, и при необходимости рассмотреть вопрос о профилактической терапии латентно существующих инфекций [56].

Точный алгоритм ведения данной когорты больных при возникновении нежелательных явлений пока не разработан. Рекомендуется в качестве дифференциальной диагностики приостановить иммунотерапию, провести стандартный объем обследований при подозрении на наличие иоНЯ, выполнить серологические исследования на предмет выявления вирусных заболеваний, а также исключить связь развития токсичности с приемом антиретровирусных препаратов, особенно если у пациента появились такие осложнения, как сыпь, тошнота/рвота, диарея, повышение уровня трансаминаз, миалгия, артралгия или лихорадка, что входит в перечень самых частых перекрестных побочных эффектов АРВТ [28, 30, 46, 57].

Решение о возобновлении иммунотерапии должно приниматься коллегиально с привлечением инфекционистов. Уже имеющийся опыт свидетельствует в пользу того, что после реактивации вирусного заболевания и назначения соответствующей этиотропной терапии можно продолжить иммунотерапию без особого риска, однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение проспективных исследований на больших выборках пациентов.

## Заключение

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что лечение злокачественных опухолей ИКТ у ВИЧ-позитивных пациентов яв-

ляется перспективным направлением. Такой подход открывает новые возможности для больных, ранее считавшихся инкурабельными. Клинические исследования показывают обнадеживающие результаты: вне зависимости от гистотипа опухоли и количества CD4 отмечается хороший объективный ответ при удовлетворительной переносимости с точки зрения приемлемых иоНЯ. Кроме того, ВИЧ-инфицированные пациенты имеют дополнительную пользу от использования ИКТ в качестве терапевтического инструмента для уничтожения вирусного резервуара, другими словами, иммунотерапия, вероятно, позволяет лечить вирусную инфекцию как таковую за счет реверсии Т-клеточного истощения.

«Подводные камни» иммунотерапии связаны с трудным дифференциально-диагностическим поиском при появлении нового симптома либо клиническом ухудшении, что не всегда является признаком иоНЯ. Такая клиническая ситуация также может быть обусловлена: побочным эффектом противовирусного препарата; восстановлением вирусной нагрузки ВИЧ; развитием ВСВИС; активацией оппортунистических заболеваний или коинфекций; возникновением так называемого синдрома диффузного инфильтративного лимфоцитоза. Последний обычно встречается при неконтролируемой или нелеченой ВИЧ-инфекции и характеризуется увеличением количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в различных тканях и органах, имитируя ревматологические заболевания, что может приводить к диагностическим ошибкам и неправильному назначению иммуносупрессивных препаратов вместо антиретровирусных [58, 59]. Все изложенное подчеркивает необходимость постоянного тесного взаимодействия между онкологической и инфекционной службами с целью выбора наиболее оптимальной стратегии ведения таких больных.

Таким образом, несмотря на возможные сложности и риски, онкологических пациентов, инфицированных ВИЧ, можно рассматривать как кандидатов для терапии ИКТ. Более того, согласно последним рекомендациям NCCN, наличие ВИЧ-инфекции не является противопоказанием для назначения иммунотерапии [54]. Дополнительные проспективные исследования позволят получить более убедительные данные о преимуществах и недостатках применения подобного метода лечения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Puroon C.E., Ford E.S., Uldrick T.S. Immunotherapy in People With HIV and Cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 2060. doi: 10.3389/fimmu.2019.02060.
2. Douek D.C., Brenchley J.M., Betts M.R., Ambrozak D.R., Hill B.J., Okamoto Y., Casazza J.P., Kuruppu J., Kunstman K., Wolinsky S., Grossman Z., Dybul M., Oxenius A., Price D.A., Connors M., Koup R.A. HIV preferentially infects HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature.* 2002; 417(6884): 95–8. doi: 10.1038/417095a.
3. Fenwick C., Joo V., Jacquier P., Noto A., Banga R., Perreau M., Pantaleo G. T-cell exhaustion in HIV infection. *Immunol Rev.* 2019; 292(1): 149–63. doi: 10.1111/imr.12823.
4. Jubel J.M., Barbati Z.R., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection. *Front Immunol.* 2020; 11: 487. doi: 10.3389/fimmu.2020.00487.
5. Cockerham L.R., Jain V., Sinclair E., Glidden D.V., Hartogenesis W., Hatano H., Hunt P.W., Martin J.N., Pilcher C.D., Sekaly R., McCune J.M., Hecht F.M., Deeks S.G. Programmed death-1 expression on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in treated and untreated HIV disease. *AIDS.* 2014; 28(12): 1749–58. doi: 10.1097/QAD.0000000000000314.
6. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 486–99. doi: 10.1038/nri3862.

7. van der Sluis R.M., Kumar N.A., Pascoe R.D., Zerbato J.M., Evans V.A., Dantanarayana A.I., Anderson J.L., Sékaly R.P., Fromentin R., Chomont N., Cameron P.U., Lewin S.R. Combination Immune Checkpoint Blockade to Reverse HIV Latency. *J Immunol.* 2020; 204(5): 1242–54. doi: 10.4049/jimmunol.1901191.
8. Chen H., Moussa M., Catalfamo M. The Role of Immunomodulatory Receptors in the Pathogenesis of HIV Infection: A Therapeutic Opportunity for HIV Cure? *Front Immunol.* 2020; 11: 1223.
9. Velu V., Titanji K., Zhu B., Husain S., Pladevega A., Lai L., Vanderford T.H., Chennareddi L., Silvestri G., Freeman G.J., Ahmed R., Amara R.R. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature.* 2009; 458(7235): 206–10. doi: 10.1038/nature07662.
10. Mylvaganam G.H., Chea L.S., Sharp G.K., Hicks S., Velu V., Iyer S.S., Deleage C., Estes J.D., Bosinger S.E., Freeman G.J., Ahmed R., Amara R.R. Combination anti-PD-1 and antiretroviral therapy provides therapeutic benefit against SIV. *JCI Insight.* 2018; 3(18). doi: 10.1172/jci.insight.122940.
11. Heptt M.V., Schlaak M., Eigentler T.K., Kähler K.C., Kiecker F., Loquai C., Meier F., Tomsitz D., Brenner N., Niesert A.C., Thonke R., Hauschild A., Berking C. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol.* 2017; 28(12): 3104–6. doi: 10.1093/annonc/mdx538.
12. Chang E., Sabichi A.L., Kramer J.R., Hartman C., Royse K.E., White D.L., Patel N.R., Richardson P., Yellapragada S.V., Garcia J.M., Chiao E.Y. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. *J Immunother.* 2018; 41(8): 379–83. doi: 10.1097/JCI.0000000000000240.
13. Galanina N., Goodman A.M., Cohen P.R., Frampton G.M., Kurzrock R. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res.* 2018; 6(10): 1129–35. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0121.
14. Ostios-Garcia L., Faig J., Leonardi G.C., Adeni A.E., Subegdjo S.J., Lydon C.A., Rangachari D., Huberman M.S., Sehgal K., Shea M., VanderLaan P.A., Cheng M.P., Marty F.M., Hammond S.P., Costa D.B., Awad M.M. Safety and Efficacy of PD-1 Inhibitors Among HIV-Positive Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(7): 1037–42. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.031.
15. Cook M.R., Kim C. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2019; 5(7): 1049–54. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6737.
16. Spano J.P., Veyri M., Gobert A., Guihot A., Perré P., Kerjouan M., Brosseau S., Cloarec N., Montaudie H., Helissey C., Flamet T., Gounant V., Lavalé A., Poizat-Martin I., Katlama C. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience. *AIDS.* 2019; 33(11): 13–9. doi: 10.1097/QAD.0000000000002298.
17. Uldrick T.S., Gonçalves P.H., Abdul-Hay M., Claeys A.J., Emu B., Ernstoff M.S., Fling S.P., Fong L., Kaiser J.C., Lacroix A.M., Lee S.Y., Lundgren L.M., Lurain K., Parsons C.H., Peeramsetti S., Ramaswami R., Sharon E., Sznoł M., Wang C.J., Yarchoan R., Cheever M.A.; Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)-12 Study Team. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer—A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(9): 1332–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2244.
18. Gonzalez-Cao M., Morán T., Dalmau J., Garcia-Corbacho J., Bracht J.W.P., Bernabe R., Juan O., de Castro J., Blanco R., Drozdowski A., Argilagué J., Meyerhans A., Blanco J., Prado J.G., Carrillo J., Clotet B., Massuti B., Provencio M., Molina-Vila M.A., Mayo de Las Casa C., Garzon M., Cao P., Huang C.Y., Martinez-Picado J., Rosell R. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. *JAMA Oncol.* 2020; 6(7): 1063–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0465.
19. Lavalé A., Mazieres J., Schneider S., Brosseau S., Kiakouma L., Greillier L., Guihot A., Abbar B., Baron M., Makinson A., Langlais A., Morin F., Spano J.P., Cadranet J.; On behalf the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Assessment of nivolumab in HIV-infected patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. The IFCT-1602 CHIVA2 phase 2 clinical trial. *Lung Cancer.* 2021; 158: 146–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.031.
20. Uldrick T.S., Adams S.V., Fromentin R., Roche M., Fling S.P., Gonçalves P.H., Lurain K., Ramaswami R., Wang C.J., Gorelick R.J., Welker J.L., O'Donoghue L., Choudhary H., Lifson J.D., Rasmussen T.A., Rhodes A., Tumpach C., Yarchoan R., Maldarelli F., Cheever M.A., Sékaly R., Chomont N., Deeks S.G., Lewin S.R. Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy. *Sci Transl Med.* 2022; 14(629). doi: 10.1126/scitranslmed.abl3836.
21. Shah N.J., Al-Shbool G., Blackburn M., Cook M., Belouali A., Liu S.V., Madhavan S., He A.R., Atkins M.B., Gibney G.T., Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 353. doi: 10.1186/s40425-019-0771-1.
22. Guihot A., Marcelin A.G., Massiani M.A., Samri A., Soulié C., Autran B., Spano J.P. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(2): 517–8. doi: 10.1093/annonc/mdx696.
23. Abbar B., Baron M., Katlama C., Marcelin A.G., Veyri M., Autran B., Guihot A., Spano J.P. Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: what about anti-HIV effects? *AIDS.* 2020; 34(2): 167–75. doi: 10.1097/QAD.0000000000002397.
24. Le Garff G., Samri A., Lambert-Niclot S., Even S., Lavalé A., Cadranet J., Spano J.P., Autran B., Marcelin A.G., Guihot A. Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS.* 2017; 31(7): 1048–51. doi: 10.1097/QAD.0000000000001429.
25. Klein N.C., Go C.H., Cunha B.A. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15(2): 423–32. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70154-9.
26. Del Castillo M., Romero F.A., Argüello E., Kyi C., Postow M.A., Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(11): 1490–3. doi: 10.1093/cid/ciw539.
27. Fujita K., Kim Y.H., Kanai O., Yoshida H., Mio T., Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med.* 2019; 146: 66–70. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.021.
28. Management of Immunotherapy-Related Toxicities [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf). [cited 2022 Apr].
29. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf). [cited 2022 Apr].
30. 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). [Protchenko 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 Tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2020; 10(3s2). (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50.
31. Uchida N., Fujita K., Nakatani K., Mio T. Acute progression of aspergillosis in a patient with lung cancer receiving nivolumab. *Respirol Case Rep.* 2017; 6(2). doi: 10.1002/rcr2.289.
32. Fujita K., Terashima T., Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(12): 2238–40. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.006.
33. Chu Y.C., Fang K.C., Chen H.C., Yeh Y.C., Tseng C.E., Chou T.Y., Lai C.L. Pericardial Tamponade Caused by a Hypersensitivity Response to Tuberculosis Reactivation after Anti-PD-1 Treatment in a Patient with Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(8): 111–4. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.012.
34. Zaemes J., Kim C. Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer.* 2020; 132: 168–75. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.015.
35. Langan E.A., Graetz V., Allerheiligen J., Zillikens D., Rupp J., Terheyden P. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 55–65. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30674-6.
36. Stroh G.R., Peikert T., Escalante P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(11): 3105–11. doi: 10.1007/s00262-021-02905-8.
37. Chang C.C., Sheikh V., Sereti I., French M.A. Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014; 11(3): 223–32. doi: 10.1007/s11904-014-0213-0.
38. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «ВИЧ-инфекция у взрослых» [Internet]. 2020. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “HIV infection in adults” [Internet]. 2020]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1). [cited 2022 Apr].
39. Oseso L.N., Chiao E.Y., Bender Ignacio R.A. Evaluating Antiretroviral Therapy Initiation in HIV-Associated Malignancy: Is There Enough Evidence to Inform Clinical Guidelines? *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16(8): 927–32. doi: 10.6004/jnccn.2018.7057.
40. Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8(2): 139–49.



- [Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in hiv infection. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018; 8(2): 139–49. (in Russian)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149.
41. Riechelmann R.P., Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol.* 2009; 20(12): 1907–12. doi: 10.1093/annonc/mdp369.
42. Gazzé G. Combination therapy for metastatic melanoma: a pharmacist's role, drug interactions & complementary alternative therapies. *Melanoma Manag.* 2018; 5(2). doi: 10.2217/mmt-2017-0026.
43. Cortellini A., Tucci M., Adamo V., Stucci L.S., Russo A., Tanda E.T., Spagnolo F., Rastelli F., Bisomni R., Santini D., Russano M., Anesi C., Giusti R., Filetti M., Marchetti P., Botticelli A., Gelibter A., Occhipinti M.A., Marconcini R., Vitale M.G., Nicolardi L., Chiari R., Bareggi C., Nigro O., Tuzi A., De Tursi M., Petragnani N., Pala L., Bracarda S., Macrini S., Inno A., Zoratto F., Veltri E., Di Cocco B., Mallardo D., Vitale M.G., Pinato D.J., Porzio G., Ficorella C., Ascierto P.A. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-001361.
44. van Leeuwen R.W.F., Jansman F.G.A., van den Bemt P.M.L.A., de Man F., Piran F., Vincenten I., Jager A., Rijnveld A.W., Brugma J.D., Mathijssen R.H.J., van Gelder T. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol.* 2015; 26(5): 992–7. doi: 10.1093/annonc/mdv029.
45. Olin J.L., Klibanov O., Chan A., Spooner L.M. Managing Pharmacotherapy in People Living With HIV and Concomitant Malignancy. *Ann Pharmacother.* 2019; 53(8): 812–32. doi: 10.1177/1060028019833038.
46. Spano J.P., Poizat-Martin I., Costagliola D., Boué F., Rosmorduc O., Lavalé A., Choquet S., Heudel P.E., Leblond V., Gabarre J., Valantin M.A., Solas C., Guihot A., Carcelain G., Autran B., Katlama C., Quéro L. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVIH Working Group. *Ann Oncol.* 2016; 27(3): 397–408. doi: 10.1093/annonc/mdv606.
47. Drug interactions checker [Internet]. URL: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html). [cited 2022 Apr].
48. HIV drug interactions. [Internet]. URL: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. [cited 2022 Apr].
49. Bressan S., Pierantoni A., Sharifi S., Facchini S., Quagliarello V., Berretta M., Montopoli M. Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity in HIV Patients. *Cells.* 2021; 10(11): 2871. doi: 10.3390/cells10112871.
50. Centanni M., Moes D.J.A.R., Trocóniz I.F., Ciccolini J., van Hasselt J.G.C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58(7): 835–57. doi: 10.1007/s40262-019-00748-2.
51. Hussain N., Naeem M., Pinato D.J. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(1): 55–61. doi: 10.1080/21645515.2020.1769398.
52. Sahin I.H., Kane S.R., Brucher E., Guadagno J., Smith K.E., Wu C., Lesinski G.B., Gunthel C.J., El-Rayes B.F. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer Living With HIV: A Perspective on Recent Progress and Future Needs. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16(6): 319–25. doi: 10.1200/JOP.19.00754.
53. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016.
54. Cancer in People Living With HIV [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hiv.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf). [cited 2022 Apr].
55. Gonzalez-Cao M., Puertolas T., Riveiro M., Muñoz-Couselo E., Ortiz C., Paredes R., Podzamczek D., Manzano J.L., Molto J., Revollo B., Carrera C., Mateu L., Fancelli S., Espinosa E., Clotet B., Martínez-Picado J., Cerezuela P., Soria A., Marquez I., Mandala M., Berrocal A.; Spanish Melanoma Group (GEM). Cancer immunotherapy in special challenging populations: recommendations of the Advisory Committee of Spanish Melanoma Group (GEM). *J Immunother Cancer.* 2021; 9(3). doi: 10.1136/jitc-2020-001664. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2022; 10(2).
56. Elkington P.T., Bateman A.C., Thomas G.J., Ottensmeier C.H. Implications of Tuberculosis Reactivation after Immune Checkpoint Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(11): 1451–3. doi: 10.1164/rccm.201807-1250LE.
57. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.
58. Ghrenassia E., Martis N., Boyer J., Burel-Vandenbos F., Mekinian A., Coppo P. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 59: 19–25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.01.010.
59. Пономарева Е.Ю., Шульдяков А.А., Анащенко А.В., Ребров А.П. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(4): 525–30. [Ponomareva E.Yu., Shuldyakov A.A., Anashchenko A.V., Rebrov A.P. The clinical manifestation of hiv infection simulating rheumatic diseases. Scientific Practical Rheumatology. 2018; 56(4): 525–30. (in Russian)].

Поступила/Received 04.04.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 06.07.2022

Принята к публикации/Accepted 27.07.2022

## 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 (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, 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 (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, 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 (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Дегтярёва Екатерина Александровна**: постановка проблемы, разработка концепции научной работы, написание черновика статьи, поиск и анализ данных 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.

## Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№21-75-30015).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina A. Degtiareva**, MD, Oncologist, postgraduate student of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Pesochny, Russia). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8533-1770.

**Svetlana A. Protsenko**, MD, DSc, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Pesochny, Russia). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Pesochny, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

## AUTHORS CONTRIBUTION

**Ekaterina A. Degtiareva**: study conception, data analysis, drafting of the manuscript.

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

**Evgeny N. Imyanitov**: manuscript editing, critical revision for the important intellectual content.

**Funding**

*The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №21-75-30015).*

**Conflict of interests**

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

Для цитирования: Григорьева Е.С., Иванюк Е.Э., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Прогнозирование локализации отдаленных метастазов при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 151–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-151-158

For citation: Grigoryeva E.S., Ivanyuk E.E., Choinzonov E.L., Cherdyntseva N.V. Predicting the site of distant metastases in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 151–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-151-158

## PREDICTING THE SITE OF DISTANT METASTASES IN BREAST CANCER

E.S. Grigoryeva, E.E. Ivanyuk, E.L. Choinzonov, N.V. Cherdyntseva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: grigoryeva.es@gmail.com

### Abstract

**Background.** Distant organ tumor dissemination is a major cause of breast cancer-related deaths. Breast cancer can metastasize to several organs, and the most frequent metastatic sites include the bones, lungs and liver. There is a question what factors can influence the direction of spread of tumor cells to a particular organ. **Material and Methods.** We summarized the data available in the world literature on methods for prediction of the localization of distant metastases in breast cancer patients. **Results.** We divided the factors associated with the localization of distant metastases into two main groups: clinicopathological parameters of breast cancer patients and molecular features of tumor microenvironment and tumor cells (primary tumor and circulating tumor cells) or its derivatives – exosomes. From our point of view, the most powerful clinicopathological factor predicting the distant metastasis site is a molecular subtype of primary tumor. We can conclude that luminal (HR+/HER2-) tumors are often characterized by single metastases and bones are the most common metastatic site, while TNBC and HER2-enriched tumors often metastasize to multiple sites, most commonly brain and liver. However, several authors did not reveal these associations in their studies. It likely indicates the existence of other factors that significantly affect the organotropism of metastasis. Numerous studies demonstrate the association of different molecules expressed on tumor cells with organotropic metastasis. However, these data are very fragmentary and rather contradictory. **Conclusion.** The found associations are common to all participants of metastatic cascade, but remains unclear which factors are essential and crucial in determining the direction of metastasis.

**Key words:** breast cancer, hematogenous metastasis, prognostic predictors.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.С. Григорьева, Е.Э. Иванюк, Е.Л. Чойнзонов, Н.В. Чердынцева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: grigoryeva.es@gmail.com.

### Аннотация

**Введение.** Метастазирование опухоли в отдаленные органы является основной причиной смерти при раке молочной железы. Преимущественная локализация отдаленных метастазов при раке молочной железы – кости, легкие и печень. Возникает вопрос, какие факторы могут влиять на направление распространения опухолевых клеток в тот или иной орган. **Материал и методы.** Мы обобщили имеющиеся в мировой литературе данные о методах прогнозирования локализации отдаленных метастазов у больных раком молочной железы. **Результаты.** Факторы, связанные с локализацией отдаленных метастазов, мы разделили на две основные группы: клинико-патологические параметры больных раком молочной железы и молекулярные особенности микроокружения опухоли и опухолевых

клеток (первичных опухолевых и циркулирующих опухолевых клеток) или их производных – экзосом. Представляется, что молекулярный подтип первичной опухоли является наиболее перспективным предиктором, предсказывающим место отдаленного метастазирования. Люминальные опухоли (HR+/HER2-) чаще характеризуются единичными метастазами, с преимущественной локализацией в костях, в то время как трижды негативные и HER2-обогащенные опухоли чаще образуют множественные метастазы, которые чаще локализуются в головном мозге и печени. Однако некоторые авторы не обнаруживают в своих исследованиях таких закономерностей, что, вероятно, свидетельствует о наличии других факторов, существенно влияющих на органотропность метастазирования. Многочисленные исследования демонстрируют ассоциацию различных молекул, экспрессируемых на опухолевых клетках, с органотропным метастазированием. Однако эти данные весьма фрагментарны и иногда весьма противоречивы. **Заключение.** Обнаруженные ассоциации относятся ко всем участникам метастатического каскада, но остается неясным, какие факторы являются существенными и решающими в определении направления метастазирования.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гематогенное метастазирование, предикторы прогноза.

## Introduction

Cancer mortality is mainly caused by a metastatic relapse at distant sites. The time to development of hematogenous metastases depends on cancer type and could vary significantly. For instance, the metastatic recurrence in lung cancer can occur within a few weeks, while in colorectal cancer in a few years. The insidiousness of breast cancer is that the window of distant relapse in breast cancer can span from month to decades after surgery [1, 2]. Even though risk of distant metastasis in breast cancer patients is almost 10–20 % [3, 4], adjuvant systemic therapy is administered to all patients after surgery and radiation therapy to reduce the risk of distant metastases. Thus, most patients do not develop distant metastases and are likely to suffer needlessly from the systemic toxic side effects of chemotherapy.

For a long time, it was believed that the formation of metastases is a stochastic process, and the direction of metastasis is determined by the anatomical features of the blood and lymphatic outflow from the primary tumor. Indeed, anatomical features can fully explain, for example, the spread of tumor cells to regional lymph nodes or occurrence of hematogenous metastases of intestinal cancer to the liver. However, the occurrence of metastases in the bone marrow in kidney cancer or in the lungs in breast cancer cannot be explained solely by the peculiarities of blood flow. The prediction of the localization of future metastasis will allow clinicians to focus attention on a specific organ for earlier detection of hematogenous metastasis. Therefore, the ability to assess the risk of occurrence and localization of future metastasis will provide a personalized approach to therapy of cancer patients.

In this review, we aim to summarize the data available in the world literature on methods for prediction of the localization of distant metastases in breast cancer patients. We divided the factors associated with the localization of distant metastases into two main groups: clinicopathological parameters of breast cancer patients and molecular features of tumor cells (or its derivatives – exosomes) and tumor microenvironment.

## Association of clinicopathological parameters of breast cancer patients with sites of distant metastasis

Numerous studies demonstrate strong association of clinicopathological parameters with risk of occurrence and preferential localization of distant metastases. The main factors associated with hematogenous metastases are the molecular subtype, tumor size, nodal status and patient's age at diagnosis. It is noteworthy that data obtained in different studies are rather contradictory. The association of each of these factors with the specific localization of distant metastases will be discussed in detail below.

### 1.1 Molecular subtype of primary tumor

The molecular subtype of breast cancer largely determines the predominant spread of the tumor to the specific distant site. Some authors interpreted the data obtained according to the 50-gene expression classifier (PAM50) which allows the identification of luminal A, luminal B (HER2+/-), HER2-enriched, basal-like (triple-negative) subtypes, while others used classification based on three clinical subtypes: hormone-receptor (HR)-positive (HR+; ER+, PR+/- and HER2-), HER2-positive (HER2+) and triple-negative (TN; ER-, PR- and HER2-). Thus, Xiao et al. (2018) identified 295,213 patients with invasive breast cancer from 2010 to 2014 using the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Multivariate analysis showed that HR+/HER2+ subtype significantly correlated with increased bone metastasis risk compared to HR+/HER2- subtype. Both HER2+ subtypes (HR+/HER2+ and HR-/HER2+) were significantly associated with higher rates of liver, brain, and lung metastases, and the risk of liver metastases was the highest. The TNBC subtype had a higher rate of brain (OR, 1.95 [95 % CI, 1.61–2.35]), liver (OR, 1.35 [95 % CI, 1.20–1.51]), and lung metastases (OR, 1.34 [95 % CI, 1.21–1.47]), but a significantly lower rate of bone metastases (OR, 0.64 [95 % CI, 0.59–0.69]) than HR+/HER2 subtypes [5]. So, the authors established the association of HR+/HER2+ subtype (which corresponds to luminal B (HER2+)) with bone metastasis, while

HER2+ subtype (which includes luminal B (HER2+) as well as HER2-enriched subtype tended to exhibit the highest incidence of liver metastases followed by brain and lung metastases.

In the study of I.A. Molnár et al. (2017), luminal A tumors also metastasized predominantly to bones in contrast to HER2+ and TNBC, which more often affected the brain. The second frequent metastatic sites of HR+ tumors were the lung and liver, whereas the brain was the most affected organ in HR- cases [6]. Moreover, single metastases were observed in 59 % of patients with luminal A tumors, while 79 % patients with HER2-enriched tumors had multiple metastases. Furthermore, in 59 % of patients with luminal A tumors, single metastases were observed, while 79 % patients with HER2-enriched tumors have multiple metastases.

In the study of S.U. Kunikullaya et al., in 143 patients with distant metastases, bone was the most common metastatic site in luminal A/B(HER2-) (53.3 %) and luminal B (HER2+) (57.1 %) tumors. Brain and liver were the most frequent sites of metastasis in HER2-enriched subtype (30.3 % and 45.5 %, respectively), while the incidence of brain metastasis was comparatively lower in luminal A/B subtype [7].

A. Soni et al. confirmed that luminal tumors were significantly associated with bone metastases, less frequently observed in lung, brain, and pleura, and less likely to be associated with multiorgan relapse. The HER2-enriched subtype demonstrated a significant liver-homing characteristic. Interestingly, there are probably some ethnic features of hematogenous metastasis in breast cancer patients. According to authors' observation, African Americans were significantly less likely to have CNS-only metastasis [8].

The complexity of investigating the association between the localization of metastases and the tumor characteristics lies in the fact that patients are often diagnosed with lesions in different organs simultaneously. In this regard, the study conducted by J. Diessner et al. (2016) is of great interest. The retrospective multicenter study including 9,625 patients with primary breast cancer demonstrated that breast cancer subtypes have the strongest influence on the development of bone-only metastases [9]. Authors established that one third of luminal A or luminal B patients had bone-only metastases, while in cases of triple negative BC (TNBC) or HER2-overexpressing tumors, only 10 % of patients demonstrated bone-only metastasis ( $p < 0.001$ ).

Despite numerous studies confirming the association of the molecular subtype with the risk and specific localization of distant metastases, there are some observations, which revealed no association of molecular subtype with distant metastasis. Thus, C. Boutros et al. conducted the study including 2,059 patients and developed a nomogram for prediction of distant metastasis in newly diagnosed patients with breast cancer [10]. The authors reported tumor size and nodal status

as the only significant predictors of distant metastasis. These results are consistent with findings obtained in another study. B. Ali et al. showed that biologically aggressive variants of breast cancer, such as grade III, HER2-enriched and triple-negative tumors were not predictive of breast cancer metastasis [11].

In general, we can conclude that luminal (HR+/HER2-) tumors are characterized more often by isolated metastases. In case of multiple metastasis, the first site is more often localized in the bones. TNBC and HER2-enriched tumors often form multiple metastases and are more often localized in the brain and liver. However, several authors have not found this association in their studies. It likely indicates the existence of other factors that significantly affect the organotropism of metastasis.

## 1.2 Tumor stage and nodal status

Numerous studies point to the association of larger tumor size and involvement of lymph nodes with a high risk of distant metastases in breast cancer patients [12–14]. However, some studies do not confirm such association. J. Diessner et al. (2016) showed that the established breast cancer prognostic markers such as the presence of lymph node metastases, large size of primary tumor and loss of histopathological differentiation (grade) have no influence on the development of bone-only metastases [9]. Probably, tumor stage and lymph node status are non-specific factors that reflect tumor aggressiveness and are associated with the risk of metastasis but can hardly provide information about the association with the possible site of future metastasis. We found only one study that revealed association of T and N stage with metastasis to specific organ. Y. Yao et al. (2019) examined 26,863 patients with primary triple-negative breast cancer, and 1,330 (5.0 %) of them presented with distant metastasis and declared that higher clinical stage T and lymph node involvement were independent risk factors for bone metastasis in primary triple-negative breast cancer [15].

## 1.3 Patient's age at diagnosis of breast cancer

There is a lot of evidence that age at diagnosis is associated with risk of hematogenous metastases. It was found that women younger than 50 years at diagnosis had the highest risk of distant metastasis [15–17]. It is likely that patients of this age group had significantly more aggressive disease than patients of other age groups: more frequent HER2+ (25.7 vs 15.3 % in group >60 years old) and triple negative subtypes (27.4 vs 14.6 % in group >60 years old) [18]. The study of A. Purushotham et al. confirmed that patients above 40 years old at diagnosis had a significant decrease in the risk of developing distant metastases [19].

According to J. Diessner et al., molecular subtypes and age at primary diagnosis were the most important parameters influencing the development of bone metastases [9]. The greatest influence of age was shown in the case of bone-only metastases between women



younger than 65 years and women older than 65 years ( $p < 0.001$ ). Only one of five women under the age of 65 developed bone metastases, while every third woman over 65 suffered from bone-only metastases. These findings are consistent with those of a study of Y. Yao et al., who revealed that age over 50 years was an independent risk factor for distant metastasis of primary TNBC [15].

### **Molecular markers of tumor cells predicting the site of potential metastasis**

The most inspiring results were demonstrated in a study conducted by A. Hoshino et al. (2015) [20]. The authors showed that metastasis could be targeted by integrins – adhesion molecules expressed on tumor-derived exosomes. During the experiment, the authors obtained subpopulations of breast cancer cell line preferentially metastasizing to the lung, liver and brain. At the same time, tumor-derived exosomes demonstrated the same tropism to the target organs as each subpopulation of cancer cells. Moreover, “education” of premetastatic niche by lung-tropic exosomes redirected the spread of bone-tropic tumor cells to the lung. Data obtained by A. Hoshino et al. indicate the possibility of the existence of a mechanism for targeting metastases to the specific organ. Thus, search for molecules associating with organ-specific metastasis appears to be a promising area of research. Data on the association of molecular markers of tumor cells, tumor-derived exosomes, and circulating tumor cells (CTCs) with the possible localization of distant metastases are presented below.

### **2.1 Molecular markers of tumor cells in primary site**

H. Shito et al. analyzed 234 primary tumors of metastatic breast cancer patients for 17 proteins using immunohistochemistry. It was found that primary tumors that gave first rise to bone metastases expressed frequently ER and SNAI1 and rarely COX2 and HER2. Tumors with first metastases in the liver, vice versa expressed rarely SNAI1. Tumors with lung metastases expressed frequently the EGFR, cytokeratin-5 and HER2, and infrequently PR. In the few samples with early skin metastases authors detected E-cadherin expression rarely. Breast tumors with first metastases in the brain expressed nestin, prominin-1 and cytokeratin 5 and infrequently ER and PR [21].

S. McFarlany et al. established that hyaluronan receptor CD44 correlated with increased tumor spread to the skeleton in patients with lymph-node positive status or large tumors [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484469/>]. CD44 knock-down increased survival and decreased overall tumor burden in the bones *in vivo* [22].

A. Leontovitch et al. identified an association between Notch3 expression and the development of metastases in luminal and triple-negative breast cancer (TNBC) models [23]. Knockout of Notch3 expression

significantly reduced the self-renewal and invasive capacity of both breast cancer lines. Furthermore, forced expression of the mitotic Aurora kinase A (AURKA), which promotes breast cancer metastases, failed to restore the invasive capacity of Notch3-null cells, demonstrating that Notch3 expression is required for an invasive phenotype. However, the authors failed to identify relationship between the expression of markers and metastasis to certain organs.

M. Oshi et al established 4-genes score (DOK 4, HCCS, PGF, and SHCBP1) with genes upregulated in LM2-4 cell line, a metastatic variant of MDA-MB-231. Authors found that the 4-gene scores were significantly elevated in tumors that subsequently developed metastasis to the brain or lung, but not to bone alone [24].

### **2.2 Tumor-derived exosomes in predicting distant metastatic sites**

Tumor-derived exosomes (TDEs) are actively produced and released by tumor cells, allowing them to communicate with distantly located cells. TDEs transfer wide spectrum of bioactive molecules from host cells, namely, RNAs, DNAs, proteins, lipids and metabolites. TDEs can recruit bone marrow-derived cells (BMCs) to distant organs, form the premetastatic niche, and provide metastatic tumor growth in the secondary site. In addition, it turned out that TDEs can bind various resident cells in the distant organs, thereby directing metastasis to a specific site. This phenomenon was most fully and comprehensively described in the study conducted by A. Hoshino et al. using animal models [20]. The exosome-derived integrins  $\alpha 6 \beta 4$  and  $\alpha 6 \beta 1$  were associated with lung metastasis *in vivo*, while integrin  $\alpha v \beta 5$  was responsible for the occurrence of metastases in the liver. The authors also demonstrated the role of exosomal integrin  $\beta 3$  in brain metastasis. G.Y. Chen carried out a study on 75 lung cancer patients with brain metastasis and found that after whole-brain radiotherapy patients who had higher levels of circulating exosomal integrin  $\beta 3$  had worse overall survival [25]. One can suppose that the organotropism of integrin-mediated metastasis can be the universal mechanism for different carcinomas. T. Luo et al. in the study published as a preprint found that integrin  $\alpha 6$  and  $\beta 4$  were overexpressed in highly tumorigenic and metastatic colorectal carcinoma (CRC) cell lines HCT116 and SW620, as well as in their exosomes compared to the low tumorigenic and non-metastatic CRC cell lines [26]. The authors used the same approach as A. Hoshino et al., with the only difference that the CRC cell line was used instead of breast cancer cell line. As a result, the exosomes derived from highly metastatic counterpart SW620 could significantly increase the lung metastasis of SW480 cells, validating a role of exosomal integrin  $\alpha 6$  and  $\beta 4$  in the lung metastasis of CRC.

There are studies which revealed other exosomal molecules that contributed to organ-specific metas-

tasis. Liver is the most common metastatic sites for gastrointestinal tumors. So, liver stromal cells act as recipient for gastric cancer-derived exosomal EGFR which leads to effective activation of hepatocyte growth factor (HGF) by suppressing miR-26a/b expression [27]. After that upregulated paracrine HGF binds the c-MET receptor on the migrated cancer cells, facilitating the landing and proliferation of metastatic cancer cells in liver.

B. Costa-Silva et al. have found that Kupffer cells uptake pancreatic ductal adenocarcinoma-derived exosomal macrophage migration inhibitory factor (MIF) which supports PMN formation and promotes liver metastasis [28]. J. Sun et al. demonstrated that metalloproteinase 17 (ADAM17) transported via exosomes increased the ability of colorectal cancer cells to metastasize to liver *in vivo* [29].

A study conducted by C. Zhang et al. demonstrated that cancer-derived exosomal HSPC111 promoted colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts *in vivo* [30]. *In vivo* experimental data was confirmed on clinical samples. Colorectal cancer patients with liver metastasis had higher level of HSPC111 in serum exosomes, primary tumors, and cancer-associated fibroblasts (CAFs) in liver metastasis than those without.

### 2.3 CTCs molecular markers predicting future metastatic site

Circulating tumor cells (CTCs) are essential and informative objects for understanding the mechanisms of carcinoma metastasis [31]. CTCs are cells that have been able to detach from the primary tumor and enter the bloodstream. Previously considered that CTCs are stopped at branch points in vessels due to low shear stress and size limitations, as the diameter of CTCs is up to 20  $\mu\text{m}$  compared to  $\sim 3\text{--}7\text{ }\mu\text{m}$  capillaries [32]. Indeed, such explanation is competent, for spread of tumor cells to the liver in intestinal cancer. But how one can explain the appearance of brain metastases, suggesting the migration of tumor cells through the blood-brain barrier? It is likely that spread of tumor cells is not a stochastic but a directional process requiring a molecular apparatus to target specific organs. Thus, Q. Chen et al. (2011) report that vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expressed by disseminating breast cancer cells binds to integrin  $\alpha 4$  expressed by leukocytes, which promotes lung metastasis *in vivo*. This binding activates Akt signaling in lung-metastasizing cancer cells, thereby protecting them from apoptosis [33].

P.M. McGowan et al. had shown the role of Notch1 signaling in formation of brain metastasis *in vivo* [34]. Originally it was found that Notch1 involved in differentiation of astrocytes, but now more and more evidence that dysregulated Notch1 signaling has been observed in many human cancers, including endometrial cancer (19), colon cancer (20), lung cancer (21) and breast cancer [35, 36]. Notch1 knockdown reduced the

expression of CD44<sup>hi</sup>/CD24<sup>lo</sup> phenotype by  $\sim 20\%$ . Authors found that 231-BR tumor cells (brain metastatic variant of MDA-MB-231 cells) with the CD44<sup>hi</sup>/CD24<sup>lo</sup> stem phenotype form 2 times more macrometastases compared to non-stem CD44<sup>lo</sup>/CD24<sup>hi</sup> cells *in vivo*. Furthermore, inhibition of Notch1 signaling pathway in two different ways, namely, administration of DAPT ( $\gamma$ -secretase inhibitor; MK-0752) and using of shRNA resulted in inhibition of 74–79 % of brain metastasis. Results of phase 4 clinical trial of MK-0752 combined with either tamoxifen or letrozole to treat early-stage breast cancer were published in 2019 [37].

L. Zhang et al (2013) confirmed the role of Notch1 expression in brain metastasis of breast cancer [38]. Group of authors identified in EpCam-negative CTCs a potential signature of brain metastasis comprising “brain metastasis selected markers (BMSMs)” HER2+/EGFR+/HPSE+/Notch1+. Three CTC lines (CTC-1, CTC-2, CTC-3) were established, and their metastatic potential was evaluated *in vivo*. Although all CTC lines (CTC-1, CTC-2, CTC-3) could form lung metastasis, only CTC-1 promoted relevant brain colonization. Furthermore, CTC-1 line was the most invasive, with approximately 25 % more cells penetrating the Matrigel barrier than the highly invasive 231-BR cells. The authors suggest that the reason for this is the fact that the CTC-1 were obtained from a TNBC patient. The authors also compared the expression of BMSMs in tumors induced by CTC in the brain and found an increased expression of proteins HER2, EGFR, HPSE and Notch1 versus lung metastasis which suggests the relevance of the BMSM CTC signature to brain metastasis.

Other study carried out by R. Klotz et al. (2020) also provide the experimental evidence of the promising role of CTCs as a prognostic factor for site-specific metastasis [39]. The authors established four CTCs lines derived from luminal-type breast cancer patient, with differential metastatic tropism. The authors enriched subpopulation of tumor cells tropic to brain by additional rounds of *in vivo* selection, resulted in significant increase in brain metastatic activity (50 % of mice in generation 3 compared to 5 % of mice in parental CTC line). Copy-number variation analysis revealed an amplification of chromosome 9q (chr9q13–34) in brain-tropic subpopulation of tumor cells. Among identified genes residing on chromosome 9q, for which the expression is altered in tumor cells with a preferential tropism for the brain, *SEMA4D* (gene encoding Semaphorin 4D) was associated with a significant decrease of metastasis-free survival in the brain, but not in lung and bones. Protein overexpression of Semaphorin 4D was observed in 7 out of 12 samples obtained after surgical resection from breast cancer patient with brain metastasis. An important note is the fact that intracardiac inoculation of CTCs in mice did not show an exact one-to-one match of the patient's metastases, which is probably due to significant differences in microenvironment.

M. Clements et al. (2020) postulated PREX1, Rac-pathway activator, as key driver of spontaneous dissemination of tumor cells from the primary site to the bone marrow *in vivo* [40]. The authors established novel model of spontaneous bone metastasis derived from human ER+ MCF7 cells, which obtained increased migratory, invasive, and adhesive behavior *in vitro* compared to parental MCF7 cells. Using shRNA blocking PREX1 expression, the authors confirmed that more aggressive phenotype was mediated by PREX1.

One can conclude that characterization of CTCs is a rather difficult task due to their small number and the absence of clear phenotypic characteristics. Often, the investigation of metastasis mechanisms is carried out using model systems, which hardly provide a complete understanding of the molecular mechanisms of the spread of carcinoma tumor cells at the level of the whole organism.

### ***Tumor microenvironment in predicting organ-specific metastasis***

The tumor microenvironment is a set of cellular and molecular components in which primary tumor originates, evolves, and intravasate into vessels. Cellular components represented by stromal and immune cells make a significant contribution at all stages of metastasis. Initially, microenvironment and structure of specific organ influence metastatic niche formation and further interactions between cancer cells and local resident cells, regulating the survival of cancer cells and formation of metastatic lesions [41]. For example, A.M. Gil-Bernabé et al. demonstrated the essential role of monocytes/macrophages in premetastatic niche establishment in mice [42]. Tissue factors (TF) expressed by tumor cells induced clot formation which enhanced tumor cell survival after arrest in the lung *in vivo*. It turned out that such phenomena were realized by recruiting macrophages characterized by CD11b, CD68, F4/80, and CX3CR1 expression. The

use of any inhibition variant (anticoagulant treatment or induction of TF pathway inhibitor expression) abrogated macrophage recruitment and tumor cell survival. Neutrophils are also involved in tumor progression as they can form projections called “neutrophil extracellular traps” (NETs) in response to pro-inflammatory signals generated by the primary tumor [43]. NETs are net-like structures composed of DNA-histone complexes and proteins released by activated neutrophils and involved in wide spectrum of pathophysiological processes, as well as autoimmune diseases, coagulation disorders, thrombosis, diabetes, atherosclerosis, vasculitis. NETs can catch CTCs thereby providing secondary adhesion to distant organs [44]. Furthermore, NETs are required for dormant cancer cells to awake in the lung [45]. J. Albregues et al. revealed two NET-associated proteases, neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 9, sequentially cleaved laminin. As a result, the proteolytically remodeled laminin induced proliferation of dormant cancer cells by activating integrin  $\alpha_3\beta_1$  signaling. It was shown that blocking antibodies against NET-remodeled laminin prevented awakening of dormant cells in lungs.

### **Conclusion**

The totality of above facts indicates the existence of certain molecular patterns responsible for the direction of metastasis to certain organs. However, these data are very fragmentary and the found associations are common to all participants of metastatic process. In this regard, the question remains to be answered: which of the factors are more determining, the phenotypic characteristics of tumor cells or the parameters of the microenvironment? Which of the factors are limiting in the spread of tumor cells to a certain distant organ? Understanding of the role of each of the participants in metastasis, as well as their cumulative effect on the organotropic metastasis of breast cancer, has a great potential for new biological discoveries with genuine clinical applications.

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Riggio A.I., Varley K.E., Welm A.L. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021; 124(1): 13–26. doi: 10.1038/s41416-020-01161-4.
2. Gomis R.R., Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*. 2017; 11(1): 62–78. doi: 10.1016/j.molonc.2016.09.009.
3. Malmgren J., Hurlbert M., Atwood M., Kaplan H.G. Examination of a paradox: recurrent metastatic breast cancer incidence decline without improved distant disease survival: 1990–2011. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174(2): 505–14. doi: 10.1007/s10549-018-05090-y.
4. Holleczer B., Stegmaier C., Radosa J.C., Solomayer E.F., Brenner H. Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis – results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 520. doi: 10.1186/s12885-019-5710-5.
5. Xiao W., Zheng S., Yang A., Zhang X., Zou Y., Tang H., Xie X. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 5329–38. doi: 10.2147/CMAR.S176763.
6. Molnár I.A., Molnár B.A., Vízkeleti L., Fekete K., Tamás J., Deák P., Szundi C., Székely B., Moldvay J., Vári-Kakas S., Szász M.A., Ács B., Kulka J., Tókes A.M. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch*. 2017; 470(3): 275–83. doi: 10.1007/s00428-017-2065-7.
7. Kunikullaya S.U., Poddar J., Sharma A.D., Patel S. Pattern of distant metastasis in molecular subtypes of carcinoma breast: An institutional study. *Indian J Cancer*. 2017; 54(1): 327–32. doi: 10.4103/ijc.IJC\_177\_17.
8. Soni A., Ren Z., Hameed O., Chanda D., Morgan C.J., Siegal G.P., Wei S. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 2015; 143(4): 471–8. doi: 10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS.
9. Diessner J., Wischniewsky M., Stüber T., Stein R., Krockenberger M., Häusler S., Janni W., Kreienberg R., Blettner M., Schwentner L., Wöckel A., Bartmann C. Evaluation of clinical parameters influencing the development of bone metastasis in breast cancer. *BMC Cancer*. 2016; 16: 307. doi: 10.1186/s12885-016-2345-7.
10. Boutros C., Mazoumi C., Lerebours F., Stevens D., Lei X., Gonzalez-Angulo A.M., Delaloge S. A preoperative nomogram to predict the risk of synchronous distant metastases at diagnosis of primary breast cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112: 992–7. doi: 10.1038/bjc.2015.34.
11. Ali B., Mubarik F., Zahid N., Sattar A.K. Clinicopathologic Features Predictive of Distant Metastasis in Patients Diagnosed With Invasive Breast Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020; 6: 1346–51. doi: 10.1200/GO.20.00257.
12. Sopik V., Narod S.A. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 170(3): 647–56. doi: 10.1007/s10549-018-4796-9.
13. Park H., Chang S.K., Kim J.Y., Lee B.M., Shin H.S. Risk factors for distant metastasis as a primary site of treatment failure in early-stage



- breast cancer. *Chonnam Med J.* 2014; 50(3): 96–101. doi: 10.4068/cmj.2014.50.3.96.
14. Min Y, Liu X, Hu D, Chen H, Chen J, Xiang K, Yin G, Han Y, Feng Y, Luo H. Risk Factors, Prognostic Factors, and Nomogram for Distant Metastasis in Breast Cancer Patients Without Lymph Node Metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.771226.
  15. Yao Y, Chu Y, Xu B, Hu Q, Song Q. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Biosci Rep.* 2019; 39(6). doi: 10.1042/BSR20190288.
  16. Chen M.T., Sun H.F., Zhao Y, Fu W.Y., Yang L.P., Gao S.P., Li L.D., Jiang H.L., Jin W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 9254. doi: 10.1038/s41598-017-10166-8.
  17. Colzani E., Johansson A.L., Liljegren A., Foukakis T., Clements M., Adolfsson J., Hall P., Czene K. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *Br J Cancer.* 2014; 110(5): 1378–84. doi: 10.1038/bjc.2014.5.
  18. Frank S., Carton M., Dubot C., Campone M., Pistilli B., Dalenc F., Mailliez A., Levy C., D'Hondt V., Debled M., Vermeulin T., Coudert B., Perrin C., Gonçalves A., Uwer L., Ferrero J.M., Eymard J.C., Petit T., Mouret-Reynier M.A., Patsouris A., Guesmia T., Bachelot T., Robain M., Cottu P. Impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer on overall survival in the real-life ESME metastatic breast cancer cohort. *Breast.* 2020; 52: 50–7. doi: 10.1016/j.breast.2020.04.009.
  19. Purushotham A., Shamli E., Cariati M., Agbaje O., Muhidin A., Gillett C., Mera A., Sivanadiyan K., Harries M., Sullivan R., Pinder S.E., Garmo H., Holmberg L. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer—a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer.* 2014; 50(10): 1697–705. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.002.
  20. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Slop N., Uryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K., Wexler L.H., Narendran A., Schwartz G.K., Healey J.H., Sandstrom P., Labori K.J., Kure E.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., de Sousa M., Kaur S., Jain M., Mallya K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Brady M.S., Fodstad O., Muller V., Pantel K., Minn A.J., Bissell M.J., Garcia B.A., Kang Y., Rajasekhar V.K., Ghajar C.M., Matei I., Peinado H., Bromberg J., Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* 2015; 527(7578): 329–35. doi: 10.1038/nature15756.
  21. Sihto H., Lundin J., Lundin M., Lehtimäki T., Ristimäki A., Holli K., Sailas L., Kataja V., Turpeenniemi-Hujanen T., Isola J., Heikkilä P., Joensuu H. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(5): R87. doi: 10.1186/bcr2944.
  22. McFarlane S., Coulter J.A., Tibbits P., O'Grady A., McFarlane C., Montgomery N., Hill A., McCarthy H.O., Young L.S., Kay E.W., Isacke C.M., Waugh D.J. CD44 increases the efficiency of distant metastasis of breast cancer. *Oncotarget.* 2015; 6(13): 11465–76. doi: 10.18632/oncotarget.3410.
  23. Leontovich A.A., Jalalirad M., Salisbury J.L., Mills L., Haddox C., Schroeder M., Tuma A., Guicciardi M.E., Zammataro L., Gambino M.W., Amato A., Di Leonardo A., McCubrey J., Lange C.A., Liu M., Haddad T., Goetz M., Boughey J., Sarkaria J., Wang L., Ingle J.N., Galanis E., D'Assoro A.B. NOTCH3 expression is linked to breast cancer seeding and distant metastasis. *Breast Cancer Res.* 2018; 20(1): 105. doi: 10.1186/s13058-018-1020-0.
  24. Oshi M., Katsuta E., Yan L., Ebos J.M.L., Rashid O.M., Matsuyama R., Endo I., Takabe K. A Novel 4-Genes Score to Predict Survival, Distant Metastasis and Response to Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5): 1148. doi: 10.3390/cancers12051148.
  25. Chen G.Y., Cheng J.C., Chen Y.F., Yang J.C., Hsu F.M. Circulating Exosomal Integrin  $\beta 3$  Is Associated with Intracranial Failure and Survival in Lung Cancer Patients Receiving Cranial Irradiation for Brain Metastases: A Prospective Observational Study. *Cancers (Basel).* 2021; 13(3): 380. doi: 10.3390/cancers13030380.
  26. Luo T., Huang J., Wu C., Huang Q., Zhong H., Qiu G., Liu Y., Liu J., Tang W. Cancer Exosome-derived Integrin  $\alpha 6$  and Integrin  $\beta 4$  Promote Lung Metastasis of Colorectal Cancer. *Research Square.* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-91600/v1>.
  27. Zhang H., Deng T., Liu R., Bai M., Zhou L., Wang X., Li S., Wang X., Yang H., Li J., Ning T., Huang D., Li H., Zhang L., Ying G., Ba Y. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis. *Nat Commun.* 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms15016.
  28. Costa-Silva B., Aiello N.M., Ocean A.J., Singh S., Zhang H., Thakur B.K., Becker A., Hoshino A., Mark M.T., Molina H., Xiang J., Zhang T., Theilen T.M., García-Santos G., Williams C., Ararso Y., Huang Y., Rodrigues G., Shen T.L., Labori K.J., Lothe I.M., Kure E.H., Hernandez J., Doussot A., Ebbesen S.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., Jain M., Mallya K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Schwartz R.E., Matei I., Peinado H., Stanger B.Z., Bromberg J., Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol.* 2015; 17(6): 816–26. doi: 10.1038/ncb3169.
  29. Sun J., Lu Z., Fu W., Lu K., Gu X., Xu F., Dai J., Yang Y., Jiang J. Exosome-Derived ADAM17 Promotes Liver Metastasis in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 734351. doi: 10.3389/fphar.2021.734351.
  30. Zhang C., Wang X.Y., Zhang P., He T.C., Han J.H., Zhang R., Lin J., Fan J., Lu L., Zhu W.W., Jia H.L., Zhang J.B., Chen J.H. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis.* 2022; 13(1): 57. doi: 10.1038/s41419-022-04506-4. PM.
  31. Tayoun T., Faugeron V., Oulhen M., Aberlenc A., Pawlikowska P., Farace F. CTC-Derived Models: A Window into the Seeding Capacity of Circulating Tumor Cells (CTCs). *Cells.* 2019; 8(10): 1145. doi: 10.3390/cells8101145.
  32. Dianat-Moghadam H., Azizi M., Eslami-S Z., Cortés-Hernández L.E., Heidariard M., Nouri M., Alix-Panabières C. The Role of Circulating Tumor Cells in the Metastatic Cascade: Biology, Technical Challenges, and Clinical Relevance. *Cancers (Basel).* 2020; 12(4): 867. doi: 10.3390/cancers12040867.
  33. Chen Q., Zhang X.H., Massagué J. Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast cancer cells that invade the lungs. *Cancer Cell.* 2011; 20(4): 538–49. doi: 10.1016/j.ccr.2011.08.025.
  34. McGowan P.M., Simeone C., Ribot E.J., Foster P.J., Palmieri D., Steeg P.S., Allan A.L., Chambers A.F. Notch1 inhibition alters the CD44hi/CD24lo population and reduces the formation of brain metastases from breast cancer. *Mol Cancer Res.* 2011; 9(7): 834–44. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0457.
  35. Zhong Y., Shen S., Zhou Y., Mao F., Lin Y., Guan J., Xu Y., Zhang S., Liu X., Sun Q. NOTCH1 is a poor prognostic factor for breast cancer and is associated with breast cancer stem cells. *Oncotargets Ther.* 2016; 9: 6865–71. doi: 10.2147/OTT.S109606.
  36. Miao K., Lei J.H., Valecha M.V., Zhang A., Xu J., Wang L., Lyu X., Chen S., Miao Z., Zhang X., Su S.M., Shao F., Rajendran B.K., Bao J., Zeng J., Sun H., Chen P., Tan K., Chen Q., Wong K.H., Xu X., Deng C.X. NOTCH1 activation compensates BRCA1 deficiency and promotes triple-negative breast cancer formation. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 3256. doi: 10.1038/s41467-020-16936-9.
  37. Study Of MK-0752 In Combination With Tamoxifen Or Letrozole to Treat Early Stage Breast Cancer (MK-0752) [Internet]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00756717. URL: <https://www.clinicaltrials.gov> [cited 2021].
  38. Zhang L., Ridgway L.D., Wetzel M.D., Ngo J., Yin W., Kumar D., Goodman J.C., Groves M.D., Marchetti D. The identification and characterization of breast cancer CTCs competent for brain metastasis. *Sci Transl Med.* 2013; 5(180): 180ra48. doi: 10.1126/scitranslmed.3005109. Erratum in: *Sci Transl Med.* 2013; 5(189): 189er5.
  39. Klotz R., Thomas A., Teng T., Han S.M., Iriondo O., Li L., Restrepo-Vassalli S., Wang A., Izadian N., MacKay M., Moon B.S., Liu K.J., Ganesan S.K., Lee G., Kang D.S., Walmsley C.S., Pinto C., Press M.F., Lu W., Lu J., Juric D., Bardia A., Hicks J., Salhia B., Attenello F., Smith A.D., Yu M. Circulating Tumor Cells Exhibit Metastatic Tropism and Reveal Brain Metastasis Drivers. *Cancer Discov.* 2020; 10(1): 86–103. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0384.
  40. Clements M.E., Johnson R.W. PREX1 drives spontaneous bone dissemination of ER+ breast cancer cells. *Oncogene.* 2020; 39(6): 1318–34. doi: 10.1038/s41388-019-1064-3.
  41. Chen W., Hoffmann A.D., Liu H., Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *NPJ Precis Oncol.* 2018; 2(1): 4. doi: 10.1038/s41698-018-0047-0.
  42. Gil-Bernabé A.M., Ferjancic S., Tlalka M., Zhao L., Allen P.D., Im J.H., Watson K., Hill S.A., Amirkhosravi A., Francis J.L., Pollard J.W., Ruff W., Muschel R.J. Recruitment of monocytes/macrophages by tissue factor-mediated coagulation is essential for metastatic cell survival and premetastatic niche establishment in mice. *Blood.* 2012; 119(13): 3164–75. doi: 10.1182/blood-2011-08-376426.
  43. Najmeh S., Cools-Lartigue J., Rayes R.F., Gowing S., Vourzoumis P., Bourdeau F., Giannias B., Berube J., Rousseau S., Ferri L.E., Spicer J.D. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via  $\beta 1$ -integrin mediated interactions. *Int J Cancer.* 2017; 140(10): 2321–30. doi: 10.1002/ijc.30635.
  44. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B., Gowing S., Chow S., Giannias B., Bourdeau F., Kubes P., Ferri L. Neutrophil extracellular traps



sequester circulating tumor cells and promote metastasis. J Clin Invest. 2013; 123(8): 3446–58. doi: 10.1172/JCI67484.

45. Albregues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Upadhyay P., Uyeminami D.L., Pommier A., Küttner V., Bružas E., Maiorino L., Bautista C., Carmona E.M., Gimotty P.A., Fearon D.T., Chang K., Lyons S.K., Pinkerton K.E., Trotman L.C.,

Goldberg M.S., Yeh J.T., Egeblad M. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. Science. 2018; 361(6409). doi: 10.1126/science.aao4227.

Поступила/Received 28.09.2022  
Одобрена после рецензирования/Revised 18.10.2022  
Принята к публикации/Accepted 07.11.2022

#### ABOUT THE AUTHORS

**Evgeniya S. Grigoryeva**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: grigoryeva.es@gmail.com. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Elena E. Ivanyuk**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-3354-2017. Author ID (Scopus): 55887613300. ORCID: 0000-0003-2958-5447.

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

**Nadejda V. Cherdyntseva**, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Evgeniya S. Grigoryeva**: search for literature sources, analysis of literature data.

**Elena E. Ivanyuk**: search for literature sources.

**Evgeniy L. Choinzonov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Nadejda V. Cherdyntseva**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

#### Funding

*The study was supported by the Russian Science Foundation (grant #21-15-00140).*

#### Conflict of interests

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

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Григорьева Евгения Сергеевна**, 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). E-mail: grigoryeva.es@gmail.com. SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Иванюк Елена Эдуардовна**, 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). Researcher ID (WOS): V-3354-2017. Author ID (Scopus): 55887613300. ORCID: 0000-0003-2958-5447.

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

**Чердынцева Надежда Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, 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. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Григорьева Евгения Сергеевна**: поиск литературных источников, анализ литературных данных, написание статьи.

**Иванюк Елена Эдуардовна**: поиск литературных источников, написание статьи.

**Чойнзонов Евгений Лхаматирович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Чердынцева Надежда Викторовна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Финансирование

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-15-00140).*

#### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-159-165

УДК: 616-006.441-08:615.849.1]-06:616.12

Для цитирования: Jeri-Yabar A., Garazatua-Gonzalez J., Montoya-Rivera W., Ortuzar-Seminario V., Lozada Zingoni C., Massuco V. Четыре радиоиндуцированные злокачественные опухоли, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и констриктивный перикардит у больной с лимфомой Ходжкина, получавшей лучевую терапию: клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 159–165. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-159-165

For citation: Jeri-Yabar A., Garazatua-Gonzalez J., Montoya-Rivera W., Ortuzar-Seminario V., Lozada Zingoni C., Massuco V. Four secondary malignancies, coronary artery disease, aortic atherosclerosis and severe constrictive pericarditis in a survivor of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 159–165. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-159-165

### FOUR SECONDARY MALIGNANCIES, CORONARY ARTERY DISEASE, AORTIC ATHEROSCLEROSIS AND SEVERE CONSTRICTIVE PERICARDITIS IN A SURVIVOR OF HODGKIN LYMPHOMA TREATED WITH RADIATION THERAPY: A CASE REPORT

A. Jeri-Yabar, J. Garazatua-Gonzalez, W. Montoya-Rivera,  
V. Ortuzar-Seminario, C. Lozada Zingoni, V. Massuco

British-American Hospital, Lima, Peru. E-mail: antoinejери96@gmail.com

#### Abstract

**Introduction.** Radiation therapy (RT) has been widely used since the 1970s in the treatment of Hodgkin's lymphoma. RT increases the risk of secondary malignancies and heart disease including coronary artery disease, noncoronary atherosclerotic valvular disease, valvular dysfunction, pericardial disease and radiation induced vasculopathy. **Case Presentation.** We describe a case of a patient with 4 secondary malignancies due to previous RT including parotid mucoepidermoid carcinoma, breast multicentric infiltrating ducta, thyroid papillary microcarcinoma with follicular pattern and lung adenocarcinoma that later presented with severe constrictive pericarditis, which led to an emergency pericardiectomy – all of these were complications of her previous radiotherapy. She received a prompt diagnosis and treatment. **Discussion.** Radiation-induced vascular disease (RIVD) occurs due to endothelial injury following RT; patients have up to 3–4 fold increase in risk of myocardial infarction due to CAD, therefore screening of CAD with a CT coronary angiography is recommended to begin 5 years after receiving RT in patients 45 and older and 10 years after RT in patients <45 years old. Radiation induced secondary malignancies (RISM) are seen in 17–19 % of cases and the risk increases by time since last RT session. Many factors contribute to the risk severity of developing RISM such as age of radiation, dosage and size of the area irradiated, and radiation technique. Lung and breast cancer are the most common forms of second malignancy. A prompt screening, diagnosis and treatment of the RT complications are vital and should be prioritized in every control.

**Key word:** radiation therapy, radiation pericarditis, secondary malignancies.

## ЧЕТЫРЕ РАДИОИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ, ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, АТЕРОСКЛЕРОЗ И КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ У БОЛЬНОЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, ПОЛУЧАВШЕЙ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

A. Jeri-Yabar, J. Garazatua-Gonzalez, W. Montoya-Rivera,  
V. Ortuzar-Seminario, C. Lozada Zingoni, V. Massuco

Британско-американский госпиталь, Лима, Перу. E-mail: antoinejery96@gmail.com

### Аннотация

**Актуальность.** Лучевая терапия (ЛТ) для лечения лимфомы Ходжкина широко используется с 1970-х гг. ЛТ увеличивает риск развития злокачественных новообразований и заболеваний сердца, включая ишемическую болезнь сердца, некоронарное атеросклеротическое поражение клапанов, дисфункцию клапанов, заболевание перикарда и васкулопатию, индуцированную лучевой терапией. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай пациентки с 4 злокачественными новообразованиями, возникшими вследствие ЛТ: мукоэпидермоидная карцинома околоушной слюнной железы, мультицентрический инфильтрирующий протоковый рак молочной железы, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы с фолликулярным вариантом и аденокарцинома легкого, с развитием последующего тяжелого констриктивного перикардита, что привело к экстренной перикардэктомии. Все эти осложнения были результатом предыдущей лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина. Пациентка получила своевременную диагностику и лечение. **Обсуждение.** Радиоиндуцированные сердечно-сосудистые заболевания возникают из-за повреждения эндотелия после лучевой терапии. У пациентов с ИБС риск развития инфаркта миокарда повышается в 3–4 раза, поэтому скрининг ИБС с помощью КТ-коронарографии рекомендуется начинать через 5 лет после ЛТ у пациентов в возрасте 45 лет и старше и через 10 лет после ЛТ у пациентов в возрасте <45 лет. Развитие радиоиндуцированных злокачественных новообразований наблюдается в 17–19 % случаев; риск их развития растет с увеличением времени, прошедшего после завершения лучевой терапии. Многие факторы влияют на риск возникновения злокачественных опухолей: возраст, доза, размер полей и метод облучения. Рак легкого и рак молочной железы являются наиболее частыми локализациями радиоиндуцированных новообразований. Своевременная диагностика и лечение осложнений ЛТ должны быть приоритетом при контрольном обследовании.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, лучевой перикардит, радиоиндуцированные злокачественные новообразования.

### Introduction

During the 1970's,  $^{60}\text{Co}$  radiation was the mainstay treatment in Hodgkin's lymphoma (HL) for its promising results and cure rate [1]. Nevertheless, 10 to 20 years later  $^{60}\text{Co}$  radiation concerning side effects were discovered such as secondary cancers and cardiac toxicity and are still being experienced in survivors.

In the field of radiotherapy, radiation dose is measured in Gray units (Gy) where 1 Gy is the absorption of 1J of ionizing radiation energy by 1 Kg of tissue [2]; it's described that low doses of radiotherapy (<2 Gy) have been shown to be associated with both secondary cancers and a bit of cardiac toxicity, but true heart damage occurs with radiation dose above 30 Gy [2, 3]. In a hybrid phantom Monte Carlo-based method for historical reconstruction of organ doses in patients treated with  $^{60}\text{Co}$  for HL, it was shown that out-field-doses were 38 % on average. Also, distances of 60 cm from the central axis of treatment fields were reported increasing the risk for second malignancies [3].

Among the cardiac toxicities associated with HL treated with radiation therapy (RT) are coronary artery disease, noncoronary atherosclerotic valvular disease, valvular dysfunction, pericardial disease, cardiomyopathy and radiation induced vasculopathy; these are usually observed from 5 to 35 years after therapy on average [2, 4]. Furthermore, the risk of a second malignancy peaks at 35 years after HL radiation treatment. These second malignancies are mostly solid tumors such as cancers of the lung, esophagus, mouth and pharynx, thyroid, stomach and breast [5]. Cardiovascular disease and second malignancies are the leading causes of death in these patients.

Herein, we present a case of a 58-year-old patient who received Cobalt-60 RT for HL at 13 years old and has since battled four different primary neoplasia and now a severe constrictive pericarditis and coronary heart disease.

### Case Presentation

A 58-year-old woman from Lima – Perú was admitted to the Internal Medicine ward for presenting a 15-day history of shortness of breath associated with fatigue, palpitations and dry cough.

Her past medical history was significant for Hodgkin lymphoma treated with  $^{60}\text{Co}$  radiotherapy in 1977, parotid mucoepidermoid carcinoma treated with parotidectomy in 2000, breast multicentric infiltrating ductal carcinoma treated with mastectomy in 2003, thyroid papillary microcarcinoma with follicular pattern treated with total thyroidectomy in 2010, and lung adenocarcinoma treated with a lobectomy in 2019 with a negative genetic mutation test.

On physical examination, her pulse was 77 bpm, 19 rpm, oxygen saturation was 97 % with 2L of oxygen via nasal cannula. During lung examination, there were diminished breath sounds more prominently in the lower left hemithorax along with diffuse crackles. No intercostal retractions were seen. Cardiac examination was positive for a prominent Kussmaul sign, pericardial friction rub and the cardiac sounds had decreased intensity. The patient also had a bilateral lower limb edema. The rest of the physical exam was within normal limits.

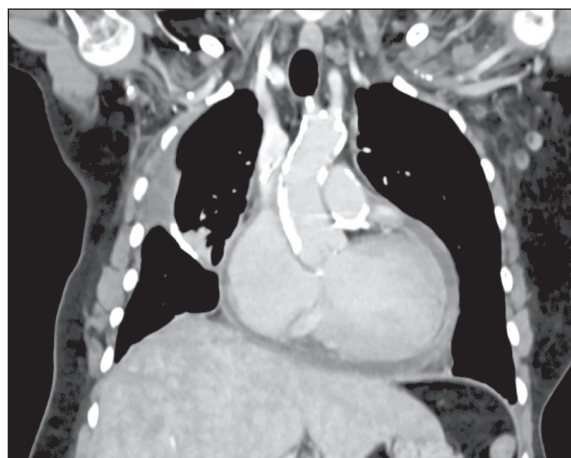


Fig. 1. Chest CT showing cardiomegaly, pleural and pericardial effusion, and atheromatosis of the thoracic and coronary arteries  
Рис. 1. КТ грудной клетки. Кардиомегалия, плевральный и перикардиальный выпот, атероматоз грудных и коронарных артерий

Due to the shortness of breath, a chest CT was requested and showed cardiomegaly, pericardial effusion, atheromatosis of the thoracic aorta and coronary arteries, alongside with bilateral pleural effusion being more notorious on the left side (Fig. 1). A CT angiography showed no evidence of pulmonary embolism.

A pleural ultrasound showed 500cc of left echogenic pleural effusion and a thoracentesis was done. The pleural liquid was turbulent and semi-hematic (Table). It was sent for biochemical and pathology testing. Light's criteria were met, and the fluid was categorized as an exudative effusion. The cytological report later showed no evidence of malignant neoplasia. Laboratory exams showed a Pro-BNP of 1369 pg/ml, D dimer 3.77 ug/ml, moderate anemia (9.4 g/dL).

Oxygen therapy was begun, and she was started on enoxaparin, atorvastatin and furosemide. A cardiology consultation was made, and an echocardiography was done which showed severe pulmonary hypertension (80mmHg) a thickened pericardium, along with mild right atrial enlargement and tricuspid and aortic valve insufficiency (Fig. 2) A cardiac MRI was taken and showed a thickened pericardium with a pericardial effusion (Fig. 3).

A cardiac catheterization finally made the confirmative diagnosis of constrictive pericarditis by showing right atrial hypertension with a sharp X and Y wave decrease ("W" image), the "square root sign" (dip plateau) with increased diastolic pressure "Kussmaul sign" with decrease in systolic LV pressure in inspiration associated with no variation of RA and enhanced ventricular interdependence (Fig. 4); the procedure also showed ostial occlusion (60–70 %) of the circumflex artery and a total occlusive on of the right coronary artery. Besides, severe pulmonary hypertension was confirmed.

The cardiothoracic team was then consulted and recommended an emergency pericardiectomy. The patient then presented with acute kidney injury due probable cardiorenal syndrome and was admitted to the Intensive Care Unit, where she was stabilized. The patient and her family finally accepted the surgical intervention and anterior pericardiectomy was made. After 2 weeks, the patient was discharged without complications.

Table/Таблица

Pleural effusion results  
Результаты плеврального выпота

| Test/Тест                  | Pleural liquid/ Плевральная жидкость | Serum/Сыворотка           |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Protein/Белок              | 352 g/dL (NR: 0–3.0)                 | 8.17 g/dL (NR: 6.40–8.30) |
| LDH/ЛДГ                    | 281.6 U/L (NR: 125–333)              | 331 U/L (NR: 135–214)     |
| Glucose/Глюкоза            | 124 mg/dL (NR: 70–110)               | 89 (NR: 70–100)           |
| Red blood cells/Эритроциты | 110,000/mm <sup>3</sup> (NR: 0–400)  | –                         |
| ADA                        | 11.67 U/L (NR: 0–45)                 | –                         |



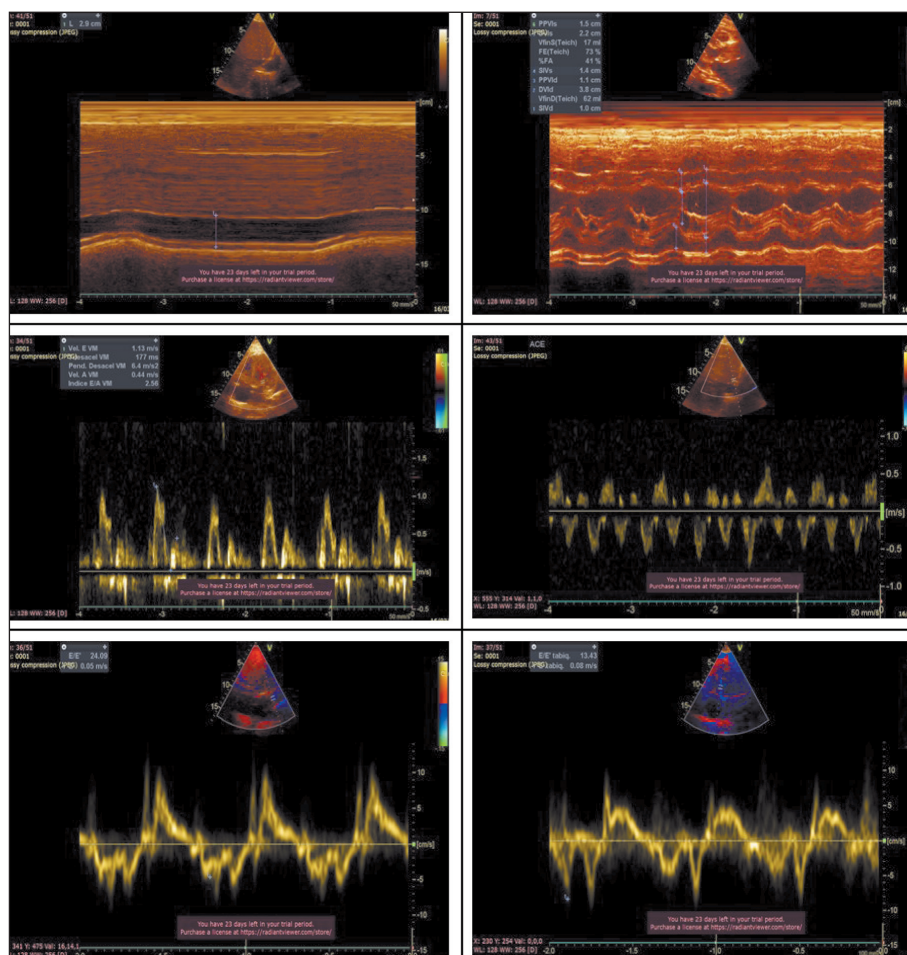


Fig. 2. (A) Dilated Inferior Vena Cava without inspiratory collapse; (B) interventricular septum with paradoxical movement; (C) Negative flow in pulsed Doppler of suprahepatic veins; (D) Variation of mitral diastolic filling rates; (E & F) Lateral tissue Doppler with velocity less than medial

Рис. 2. (А) Расширенная нижняя полая вена без инспираторного коллапса; (В) Межжелудочковая перегородка с парадоксальным движением; (С) Отрицательный поток в импульсной доплерографии надпочечных вен; (D) Варьирование скоростей митрального диастолического наполнения; (Е, F) Латеральная доплерография тканей со скоростью меньше медиальной

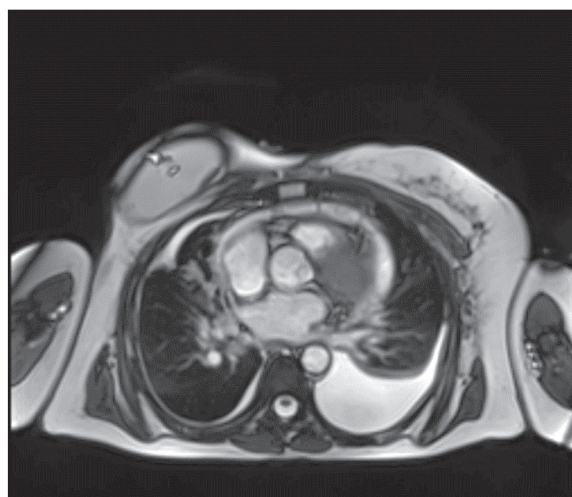


Fig. 3. Cardiac MRI T2 showing increased pericardial thickness, pericardial effusion and bilateral pleural effusion predominantly in left hemithorax

Рис. 3. МРТ сердца T2. Утолщение перикарда, перикардиальный выпот и двусторонний плеврит, с большим объемом выпота в левом гемитораксе

## Discussion

In this patient, three major complications of RT presented simultaneously: radiation-induced vascular disease, four different primary neoplasia, and severe constrictive pericarditis. Radiation-induced vascular disease (RIVD) occurs due to direct endothelial injury following RT. HL survivors that were exposed to RT alone or in combination with chemotherapy, have up to 3–4 fold increase in risk of myocardial infarction due to coronary artery disease (CAD), and this increases if irradiation has been taken before 21 years old [6]. Due to this risk, screening of CAD with a CT coronary angiography is recommended to begin 5 years after receiving RT in patients 45 and older, and 10 years after RT in patients less than 45 years old [7]. Prevention of RIVD consists of a strict control of radiation intensity, breath-holding, image guided radiation therapy for minimal radiation to other healthy tissue. Statin therapy during RT has shown promising results in in-vitro studies, due to having anti-inflammatory and anti-thrombotic effects on irradiated endothelial cells [7].

Radiation induced secondary malignancies (RISM) are seen in 17–19 % of cases years after RT and the risk increases by time [8]. Many factors contribute to the risk severity of developing RISM such as age of radiation, dosage and size of the area irradiated, and radiation technique. Lung and breast cancer are

the most common forms of second malignancy, as well as thyroid cancer, all of which presented in our patient at different times with different histology. To our knowledge, only a few malignant parotid tumors following RT have been reported and it is most likely due to the mantle field radiation used in the 1970's, when our patient was treated. As of today, this radiation technique is barely used since more precise techniques have been developed. Fortunately, due to excellent screening and follow ups after RT, the malignant neoplasia were found in early stages where surgery was the only treatment.

The most severe complication found in our patient was constrictive pericarditis, which presented several diagnostic findings in: Echocardiography, Computer Tomography, Cardiac MRI and Hemodynamic catheterization. In the echocardiographic criteria our patient had an inspiration-related ventricular septal shift to the left (best assessed with a combination of 2-dimensional and M mode assessment) which is the most important finding with a sensitivity of 93 % [9], to explain this it's important to understand that normally during inspiration a negative intrathoracic pressure is created and stimulates the venous return which increases RV filling, but during inspiration in CP the right ventricle can't expand as usual because of the rigid pericardium, this leads to an interventricular shift to the left because the septum is the only part that is not compromised by the rigid pericardium [10]; the presence of this finding in combination with a medial mitral e' velocity of  $\geq 9$  cm/s or a hepatic vein expiratory diastolic flow reversal ratio of  $\geq 0.79$  is 87 % sensitive and 91 % specific for CP according to the Mayo Clinic Criteria [11].

The CT scan findings that suggest CP are pericardial thickening or calcification with deformation of the cardiac contour or dilatation of the inferior vena cava. Meanwhile the cardiac MRI provides more specific cardiac characterization such as pericardial thickening

or peri-myocardial adherence, late gadolinium pericardial enhancement (this occurs because of fibroblast proliferation and neovascularization) and also can be seen the same respiration- related ventricular shift described previously [9].

The gold standard diagnostic test for CP is cardiac catheterism [9], this shows the rise of diastolic pressure in the four cardiac chambers and the pressure between both ventricles was  $< 5$  mmHg. Also, once the ventricular volume reaches the limit imposed by the rigid pericardium, suddenly the cardiac chamber's filling stops and this is presented by the "Dip Plateau" sign. Nevertheless, the most important hemodynamic characteristic in CP is the enhanced ventricular interdependence during breathing [10].

Heart radiation can cause significant pericardial disease which presents as pericardial calcifications, thickening and effusions sometimes found incidentally on imaging. The presentation of constrictive pericarditis decades after RT presents with congestive heart failure and is treated with conventional medications such as diuretics and ACE inhibitors. Furosemide was initiated in our patient which initially decreased her shortness of breath.

The definite treatment for constrictive pericarditis is pericardiectomy, however the operative mortality risk ranges between 5–20 % [12], and when the etiology is secondary to RT, is associated with a poor overall survival even following surgery (about 27 % at 7 years) [2, 13], this is also reported by Tzani et. al. when their meta analysis showed higher mortality rates after pericardiectomy in this kind of patients [14].

Minimizing radiation delivery to cardiovascular structures and healthy organs should be prioritized; protocols have been created for new radiation delivery techniques and have reduced ionizing radiation to nontarget structures without the compromise of a state-of-the-art cancer therapy and outcomes regarding cancer care [15]. Although the risk is becoming

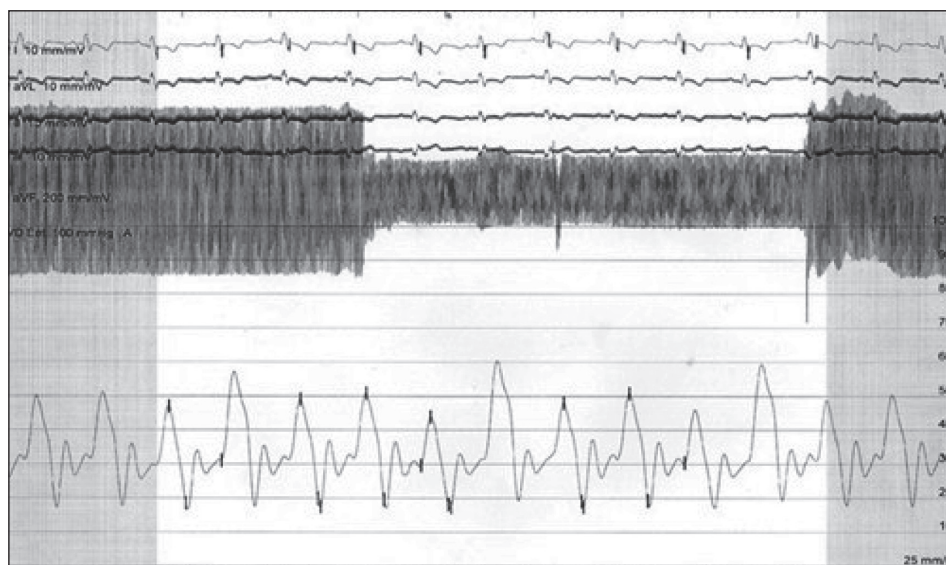


Fig. 4. Right Ventricle. End Diastolic pressure/End systolic pressure Ratio:  $> 1/3$  (7/10). RV diastolic curve: "Square root" sign (*Dip Plateau*), diastolic pressures (initial/end) increased  
Рис. 4. Правый желудочек. Соотношение конечного диастолического давления/конечного систолического давления:  $> 1/3$  (7/10). Диастолическая кривая ПЖ: признак «квадратный корень» (*Dip Plateau*); диастолическое давление (начальное/конечное) повышено



less prominent because of novel radiation techniques, screening of CV disease should be emphasized as part of the follow-up of cancer patients who have received RT in their lifetime. Furthermore, although pericardial disease is decreasing its incidence following new RT techniques, many patients who were treated between the 1970–1980's are now facing the devastating side effects of prior RT and should be carefully screened for cardiovascular disease and second malignancies to guarantee a prompt treatment.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Svahn-Tapper G., Landberg T. Mantle treatment of Hodgkin's disease with cobalt 60. Technique and dosimetry. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1971; 10(1): 33–55. doi: 10.3109/02841867109129744.
2. Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A., Ferrari R., Cheng S., Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014; 35(10): 612–23. doi: 10.1093/eurheartj/ehi114.
3. Petrocchia H., Mendenhall N., Liu C., Hammer C., Culbertson W., Thar T., Mitchell T., Li Z., Bolch W. A hybrid phantom Monte Carlo-based method for historical reconstruction of organ doses in patients treated with cobalt-60 for Hodgkin's lymphoma. *Phys Med Biol.* 2017; 62(15): 6261–89. doi: 10.1088/1361-6560/aa7c2f.
4. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003; 290(21): 2831–7. doi: 10.1001/jama.290.21.2831.
5. van Leeuwen F.E., Ng A.K. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1): 323–30. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.323.
6. Charniot J.C., Khaled Z., Kidouche R., Nascimbeni L., Gandjbakhch I., Artigou J.Y. Complications cardiaques tardives de la radiothérapie. *Presse Med.* Paris. 2006; 35: 239–42.
7. Yang E.H., Marmagkiolis K., Balanescu D.V., Hakeem A., Donisan T., Finch W., Virmani R., Herrman J., Cilengiroglu M., Grines C.L., Toutouzas K., Ilescu C. Radiation-Induced Vascular Disease-A State-of-the-Art Review. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8. doi: 10.3389/fcvm.2021.652761.
8. Dracham C.B., Shankar A., Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J.* 2018; 36(2): 85–94. doi: 10.3857/roj.2018.00290.

## Conclusion

Hodgkin lymphoma patients have been successfully treated with radiotherapy since the 1960's, but a wide variety of late onset complications are concerning. In this case report, we present a 58-year-old patient who presented with 4 secondary malignancies, coronary artery disease, and severe constrictive pericarditis 45 years after RT for Hodgkin's Lymphoma. The importance of knowing the potential side effects of RT relies on prompt screening guidelines during the follow ups of these patients and a prompt treatment.

9. Welch T.D., Oh J.K. Constrictive Pericarditis. *Cardiol Clin.* 2017; 35(4): 539–49. doi: 10.1016/j.ccl.2017.07.007.
10. Buitrago A.F., Gómez M., Restrepo J.A., Soto M., Díaz J.H. Diagnóstico hemodinámico de pericarditis constrictiva: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cardiol.* 2013; 20(6): 397–402. doi: 10.1016/S0120-5633(13)70092-5.
11. Welch T.D., Ling L.H., Espinosa R.E., Anavekar N.S., Wiste H.J., Lahr B.D., Schaff H.V., Oh J.K. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(3): 526–34. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001613.
12. Bhattad P.B., Jain V. Constrictive Pericarditis: A Commonly Missed Cause of Treatable Diastolic Heart Failure. *Cureus.* 2020; 12(5). doi: 10.7759/cureus.8024.
13. Yusuf S.W., Sami S., Daher I.N. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011. doi: 10.4061/2011/317659.
14. Tzani A., Doulamis I.P., Tzoumas A., Avgerinos D.V., Koudoumas D., Siasos G., Vavuranakis M., Klein A., Kampaktis P.N. Meta-Analysis of Population Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Pericardiectomy for Constrictive Pericarditis. *Am J Cardiol.* 2021; 146: 120–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.01.033.
15. Mitchell J.D., Cehic D.A., Morgia M., Bergom C., Toohey J., Guerrero P.A., Ferencik M., Kikuchi R., Carver J.R., Zaha V.G., Alvarez-Cardona J.A., Szmít S., Daniele A.J., Lopez-Mattei J., Zhang L., Herrmann J., Nohria A., Lenihan D.J., Dent S.F. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(3): 360–80. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.06.003.

Поступила/Received 10.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 05.10.2022

Принята к публикации/Accepted 26.10.2022

## ABOUT THE AUTHORS

**Antoine Jeri-Yabar**, MD, General Physician, Researcher. Internal Medicine Department, British-American Hospital (Lima, Peru). E-mail: antoinejeri96@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6422-5063.

**Jose Antonio Garazatua-Gonzalez**, MD, General Physician, Researcher. Internal Medicine Department, British-American Hospital (Lima, Peru). ORCID: 0000-0001-6579-9472.

**Wency Montoya-Rivera**, MD, General Physician, Researcher. Internal Medicine Department, British-American Hospital (Lima, Peru).

**Victor Ortuzar-Seminario**, MD, General Physician, Researcher. Internal Medicine Department, British-American Hospital (Lima, Peru).

**Claudia Lozada Zingoni**, Medical Oncology, Researcher. Oncology and Internal Medicine Department, British-American Hospital (Lima, Peru).

**Vicente Massuco**, Cardiologist, Researcher. Cardiology and Internal Medicine Department, British-American Hospital (Lima, Peru).

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Antoine Jeri-Yabar**: case data collection, writing of the case report, bibliographic search and critical revision of manuscript.

**Jose Antonio Garazatua-Gonzalez**: case data collection and writing of the case report.

**Wency Montoya-Rivera**: case data collection and bibliographic search.

**Victor Ortuzar-Seminario**: case data collection and bibliographic search.

**Claudia Lozada Zingoni**: case data collection and critical revision of manuscript.

**Vicente Massuco**: writing of the case report and collection of the imaging provided.

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

**Antoine Jeri-Yabar**, врач, научный сотрудник. Отделение внутренней медицины, Британско-американский госпиталь (Лима, Перу). E-mail: antoinejeri96@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6422-5063.

**Jose Antonio Garazatua-Gonzalez**, врач, научный сотрудник. Отделение внутренней медицины, Британско-американский госпиталь (Лима, Перу). ORCID: 0000-0001-6579-9472.

**Wency Montoya-Rivera**, врач, научный сотрудник. Отделение внутренней медицины, Британско-американский госпиталь (Лима, Перу).

**Victor Ortuzar-Seminario**, врач, научный сотрудник. Отделение внутренней медицины, Британско-американский госпиталь (Лима, Перу).

**Claudia. Lozada Zingoni**, Медицинская онкология, научный сотрудник. Отделение онкологии и внутренних болезней, Британско-американский госпиталь (Лима, Перу).

**Vicente Massuco**, кардиолог, научный сотрудник. Отделение кардиологии и внутренних болезней, Британско-американский госпиталь (Лима, Перу).

**ВКЛАД АВТОРОВ**

**Antoine Jeri-Yabar**: сбор данных, написание истории болезни, библиографический поиск, критический пересмотр рукописи.

**Jose Antonio Garazatua-Gonzalez**: сбор данных, написание истории болезни.

**Wency Montoya-Rivera**: сбор данных, библиографический поиск.

**Victor Ortuzar-Seminario**: сбор данных, библиографический поиск

**Claudia. Lozada Zingoni**: сбор данных, критический пересмотр рукописи

**Vicente Massuco**: написание истории болезни, сбор предоставленных изображений.

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



Для цитирования: *Расулов Р.И., Муратов А.А.* Реплантация единственной почки у пациента с гигантской неорганной забрюшинной опухолью. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 166–170. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-166-170  
For citation: *Rasulov R.I., Muratov A.A.* Replantation of solitary kidney in a patient with giant primary retroperitoneal sarcoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 166–170. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-166-170

## РЕПЛАНТАЦИЯ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТА С ГИГАНТСКОЙ НЕОРГАННОЙ ЗАБРЮШИННОЙ ОПУХОЛЬЮ

**Р.И. Расулов, А.А. Муратов**

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия  
Россия, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32. E-mail: murat.irk@mail.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Удаление злокачественных неорганных забрюшинных опухолей (ЗНЗО) остается одним из самых сложных разделов онкохирургии. Длительное бессимптомное течение обуславливает позднюю диагностику заболевания, когда опухоли достигают больших размеров и тесно связаны с соседними органами и анатомическими структурами, вследствие чего более чем в половине наблюдений возникает необходимость в удалении или резекции соседних органов. Наиболее часто выполняют нефрэктомия. В последнее время отмечен интерес к выполнению нефросберегающих операций при удалении забрюшинных опухолей. **Описание клинического случая.** Пациент Г., 70 лет, поступил в ГБУЗ ООД с диагнозом: Гигантская неорганная забрюшинная опухоль справа, осложненная гидронефрозом единственной правой почки 1 степени. После предоперационной подготовки пациент прооперирован: первым этапом выполнено расширенно-комбинированное удаление ЗНЗО с правосторонней гемиколэктомией и нефрадrenalэктомией, вторым этапом после создания обратимой фармако-холодовой ишемии проведена экстракорпоральная диссекция удаленной единственной почки из опухолевого массива, третьим этапом после получения отрицательных мазков-отпечатков с поверхности выделенной почки она была реплантирована в бассейн правых подвздошных сосудов. Послеоперационный период протекал гладко. Гистологическое заключение – высокодифференцированная липосаркома. Срок наблюдения за пациентом составил 38 мес. На контрольном обследовании данных за локорегионарный рецидив нет, функция реплантированной почки удовлетворительная. **Заключение.** Экстракорпоральное выделение почки из опухолевого массива с последующей реплантацией в гетеротопическую позицию является эффективной нефросберегающей методикой в хирургии ЗНЗО. Наличие у пациента с ЗНЗО единственной почки является абсолютным показанием к ее сохранению, в том числе с использованием трансплантационных технологий.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная хирургия, реплантация почки, неорганная забрюшинная опухоль, липосаркома, единственная почка.

## REPLANTATION OF SOLITARY KIDNEY IN A PATIENT WITH GIANT PRIMARY RETROPERITONEAL SARCOMA

**R.I. Rasulov, A.A. Muratov**

Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia  
32, Frunze St., 664035, Irkutsk, Russia. E-mail: murat.irk@mail.ru

### Abstract

**Background.** Surgery for non-organ malignant retroperitoneal tumors poses a serious challenge. Long-term asymptomatic course of the disease leads to a delayed diagnosis, when tumors can reach massive size with potential involvement of adjacent organs and critical structures. In most cases, nephrectomy is often required during resection of retroperitoneal sarcomas. Recently, there has been growing interest in nephron-saving surgery for large retroperitoneal tumors. **Description of the clinical case.** A 70-year-old patient was admitted to Irkutsk Regional Cancer Center with right-sided giant primary retroperitoneal tumor and grade 1

hydronephrosis of solitary right kidney. The patient underwent extended resection of primary retroperitoneal tumor with right-sided hemicolectomy and nephradrenalectomy. Extracorporeal resection of the solitary kidney was then performed. After obtaining negative kidney smears (imprints), the kidney was replanted in the pool of right iliac vessels. No complications were observed in the postoperative period. Histopathology examination revealed was well- differentiated liposarcoma. On follow-up examination 38 months after surgery, there were no signs of local tumor recurrence, and renal function was satisfactory. **Conclusion.** Extracorporeal resection of the kidney with heterotopic replantation is an effective nephron-saving method in surgery for primary retroperitoneal sarcomas. The patient's solitary kidney with primary retroperitoneal sarcoma is an absolute indication for kidney's saving, including the use of transplant technologies.

**Key words:** extracorporeal surgery, kidney autotransplantation, primary retroperitoneal sarcoma, liposarcoma, solitary kidney.

## Введение

Различные типы липосарком встречаются более чем в 50 % среди всех злокачественных неорганных забрюшинных опухолей (ЗНЗО) [1]. Радикальная операция остается единственным эффективным методом лечения забрюшинных неорганных липосарком (ЗНЛ). Помимо низкой чувствительности к химиолучевой терапии, ЗНЛ обладают высоким потенциалом местного рецидивирования. Длительное бессимптомное течение заболевания обуславливает позднюю диагностику, при этом опухоль достигает больших размеров и тесно прилежит или вовлекает смежные анатомические структуры и органы [2, 3]. Чаще всего в опухолевый процесс вовлечена ипсилатеральная почка, по данным литературы, в 20–47 % наблюдений удаление ЗНЗО сопровождается нефрэктомией [3, 4]. Однако углубленный морфологический анализ показал, что истинная инвазия ЗНЗО в структуры почки не превышает 25 % [4]. В последнее время в литературе активно обсуждается возможность выполнения нефросберегающих вмешательств, таких как выделение почки из опухолевого массива *in vivo* [1, 5] или *ex vivo* с последующей реплантацией [6–9].

**Клиническое наблюдение** демонстрирует возможность выполнения реплантации единственной почки у пациента с гигантской ЗНЛ.

Пациент Г., 70 лет, поступил в ГБУЗ ООД 12.05.20 с диагнозом: Неорганный забрюшинный опухоль справа, осложненная гидронефрозом единственной правой почки 1 степени (рис. 1, 2). В анамнезе агенезия левой почки, хроническая болезнь почек С3а, артериальная гипертензия 3 ст., риск 4, хроническая сердечная недостаточность 1 ст., 2 функциональный класс, анемия средней степени тяжести.

После предоперационной подготовки 9.06.20 выполнено плановое оперативное вмешательство (рис. 3). При ревизии брюшной полости данных за диссеминацию опухоли не получено, практически всю полость живота занимала забрюшинная опухоль, размером 60×50×40 см, которая была в тесном контакте с единственной правой почкой и брыжейкой правой половины ободочной кишки (рис. 4). Выполнена мобилизация правых отделов ободочной кишки с помощью маневра

*Cattell–Braasch* и двенадцатиперстной кишки по *Kocher–Сенчилло–Явербаум*, произведен доступ к межаортакавальному промежутку с лимфодиссекцией последнего. Выделены и взяты на сосудистые держалки правая почечная артерия и вены. Мобилизована опухоль в едином блоке с клетчаткой забрюшинного пространства, правой почкой, надпочечником, правым фланком ободочной кишки. Правый мочеточник выделен на границе средней и нижней трети, лигирован и пересечен. Пересечены подвздошно-ободочные и правые ободочные сосуды, кишечная трубка проксимально пересечена в 15 см от илеоцекального перехода, дистально в средней трети поперечной ободочной кишки. Пересечены почечная артерия и вены. Макропрепарат удален.

Почка погружена в обратимую фармакохолодовую ишемию, прецизионно выполнено ее выделение из удаленного опухолевого массива. Выполнены мазки-отпечатки с поверхности выделенной почки и культи мочеточника, при экспресс-цитологическом исследовании опухолевых клеток не обнаружено. На «back table» установлено, что имеется дополнительная вена от нижнего сегмента почки, которая самостоятельно дренировалась в нижнюю полую вену. Выполнена венозная пластика – нижняя и основная почечные вены соединены по типу «конец в бок» (*Prolene 6/0*). Учитывая атеросклеротическое поражение с участками кальциноза аорто-подвздошного сегмента с двух сторон и विकарную гипертрофию выделенной почки, решено выполнить реплантацию внутрибрюшинно, в границах малого таза. Выделены и маркированы правая общая подвздошная артерия и правая общая подвздошная вена, реплантат перемещен в полость малого таза. Выполнена реваскуляризация реплантата путем наложения сосудистых анастомозов между почечной веной и общей подвздошной веной по типу «конец в бок» (*Prolene 5/0*), между почечной артерией и общей подвздошной артерией по типу «конец в бок» (*Prolene 6/0*). После восстановления магистрального кровотока в реплантируемой почке получена первая порция мочи (рис. 5). Продолжительность фармакохолодовой ишемии почки – 1 ч 16 мин. Продолжительность ишемии правой нижней конечности – 23 мин. Далее сформирован





Рис. 1. КТ органов брюшной полости. Фронтальная проекция.  
Неоorganная забрюшинная опухоль  
Fig. 1. CT image. Frontal projection. Non-organ retroperitoneal tumor

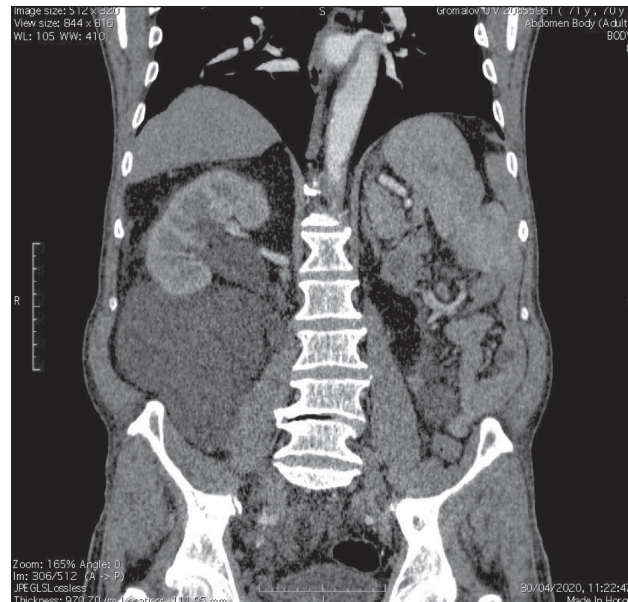


Рис. 2. КТ органов брюшной полости. Фронтальная проекция.  
Вовлечение единственной правой почки в опухолевый массив  
Fig 2. CT image. Frontal projection. Right kidney involvement in the tumor mass



Рис. 3. Общий вид пациента на операционном столе  
Fig. 3. General view of the patient on the operating table

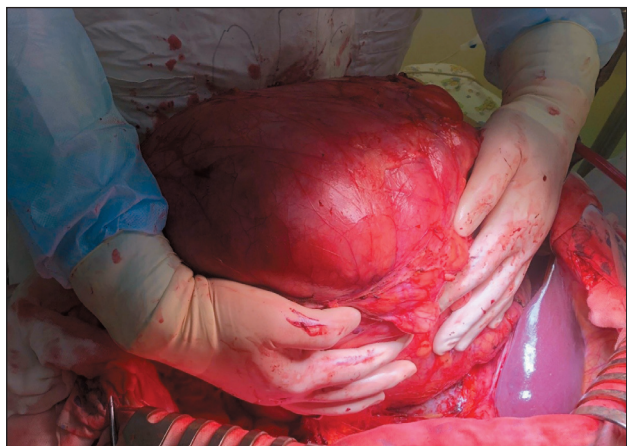


Рис. 4. Этап мобилизации неоorganной забрюшинной опухоли  
Fig. 4. Mobilization of a non-organ retroperitoneal tumor

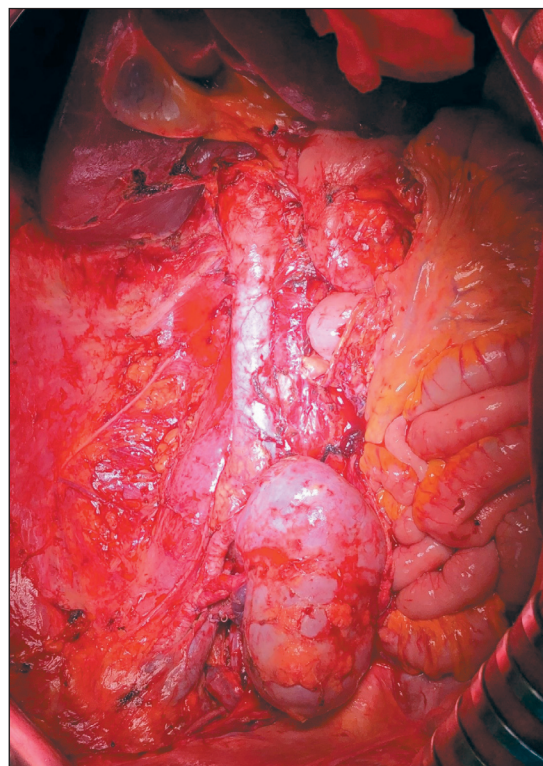


Рис. 5. Общий вид брюшной полости после удаления неоorganной забрюшинной опухоли и реплантации единственной почки в гетеротопическую позицию  
Fig. 5. View of the abdominal cavity after removal of non-organ retroperitoneal tumor and replantation of single kidney in a heterotopic position

неоуретероцистоанастомоз по антирефлюксной методике на «Double-J» мочеточниковом стенде (PDS 5/0).

**Морфологическое заключение – липосаркома G1. Осложнений в послеоперационном периоде не было. При контрольном обследовании данных за локорегионарный рецидив нет, функция реплантационной почки сохранена, пациент в заместительной почечной терапии не нуждается. Срок наблюдения составил 38 мес.**

### Обсуждение

Хирургическое лечение ЗНЗО остается одним из самых сложных разделов онкохирургии. Альтернативы радикальному хирургическому удалению опухоли в настоящее время нет. Большинство подобных операций сопровождаются выполнением объемных мультивисцеральных резекций, наиболее часто удалению подвергается почка [3, 4]. В последнее время появляются публикации, демонстрирующие возможность применения нефросберегающих технологий при удалении ЗНЗО. Так, А.Ю. Волков и соавт. [1], анализируя большой клинический материал лечения ЗНЛ, заключили, что нефросберегающие операции целесообразно выполнять при ЗНЛ low grade (G1), т.е. вовлечение в опухолевый процесс почки и ее капсулы не является абсолютным показанием к нефрэктомии. Напротив, при ЗНЛ high grade (G2–3) оправданы комбинированные операции, в том числе нефрэктомия. Необходимо отметить, что под нефросберегающими операциями авторы подразумевают выделение почки из опухоли *in vivo*.

По результатам анализа публикаций по экстракорпоральному выделению почки из ЗНЗО с последующей реплантацией упоминание о раз-

витии рецидива имеется только в одном наблюдении у пациента с миксоидной липосаркомой [8]. Подавляющее большинство представленных в литературе описаний нефросберегающих операций свидетельствует, что они выполнены по элективным показаниям, у пациентов с функционирующей контрлатеральной почкой [6, 7, 9]. В этом аспекте интересным представляется сообщение А.А. Rahnemai-Azar et al. [10], в котором в опухолевый процесс были вовлечены сосудистые ножки обеих почек. В опубликованном наблюдении 21-летнему пациенту по поводу местнораспространенной забрюшинной ганглионевромы было выполнено удаление опухоли с репозицией верхней брыжеечной артерии, en block резекцией нижней поллой вены, аорты и двухсторонней нефрэктомией, с последующим экстракорпоральным выделением почек из опухолевого массива, восстановлением сосудистой непрерывности с помощью аллопротезирования и реплантацией обеих почек в гетеротопическую позицию. Срок наблюдения составил 12 мес, данных за рецидив нет.

Сохранение почечной функции должно быть приоритетным у категории пациентов, у которых в опухолевый процесс вовлечены обе почки или единственная почка.

### Заключение

Данным клиническим наблюдением продемонстрирована возможность выполнения реплантации почки у пациентов с гигантскими ЗНЗО, в том числе с вовлечением в опухолевый процесс единственной почки. У данной категории больных представленный хирургический прием позволяет избежать заместительной почечной терапии и глубокой инвалидизации.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волков А.Ю., Неред С.Н., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Архипи П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Дифференцированный подход в хирургии забрюшинных неорганных липосарком. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; (7): 36–44. [Volkov A.Yu., Nered S.N., Kozlov N.A., Stilidi I.S., Arkhipi P.P., Antonova E.Yu., Privezentsev S.A. Differentiated surgical approach for retroperitoneal non-organ liposarcoma. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021; (7): 36–44. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202107136.
2. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю. Результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2015; (3): 51–4. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu. Surgical treatment outcomes of non-organic retroperitoneal tumors. Siberian journal of oncology. 2015; (3): 51–4. (in Russian)].
3. Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histotype-specific management in an era of personalized medicine. CA Cancer J Clin. 2020; 70(3): 200–29. doi: 10.3322/caac.21605.
4. Russo P, Kim Y, Ravindran S, Huang W, Brennan M.F. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. Ann Surg Oncol. 1997; 4(5): 421–4. doi: 10.1007/BF02305556.
5. Стилиди И.С., Никулин М.П., Давыдов М.М., Губина Г.И. «Нефросохраняющие» операции в лечении больных с неорганными забрюшинными опухолями. Анналы хирургии. 2014; 3: 47–52. [Stilidi I.S., Nikulin M.P., Davydov M.M., Gubina G.I. «Kidney-preserving» operations in retroperitoneal tumors surgery. Annals of Surgery. 2014; 3: 47–52. (in Russian)].
6. Арзуманов С.В., Поляков Н.В., Рябов А.Б., Галицкая Д.А. Аутоперитонеальная почка – метод лечения поражения мочеточника в урологической и онкологической практике. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24(1): 36–47. [Arzumanov S.V., Polyakov N.V., Ryabov A.B., Galitskaya D.A. Kidney autotransplantation: a method for treating ureteral lesions in urological and oncological practice. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2022; 24(1): 36–47. (in Russian)]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-36-47.
7. Расулов Р.И., Муратов А.А., Дворниченко В.В., Мориков Д.Д., Батороев Ю.К., Сонголов Г.И. Аутоперитонеальная почка в хирургии ретроперитонеальных сарком. Трансплантология. 2017; 9(2): 118–24. [Rasulov R.I., Muratov A.A., Dvornichenko V.V., Morikov D.D., Batoroev Y.K., Songolov G.I. Autotransplantation of the kidney in surgery of retroperitoneal sarcomas. The Russian Journal of Transplantation. 2017; 9(2): 118–24. (in Russian)]. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-118-124.
8. Bansal V.K., Misra M.C., Sharma A., Chhabra A., Murmu L.R. Giant retroperitoneal liposarcoma-renal salvage by autotransplantation. Indian J Surg. 2013; 75(2): 159–61. doi: 10.1007/s12262-012-0474-z.
9. Paloyo S.R., Ramirez A.D., David-Paloyo F.P., Dofitas R.B. Wide Excision of a Retroperitoneal Liposarcoma with En Bloc Ureterectomy and Renal Salvage by Autotransplantation. Case Rep Transplant. 2019. doi: 10.1155/2019/9725169.
10. Rahnemai-Azar A.A., Griesemer A.D., Velasco M.L., Kato T. Ex vivo excision of retroperitoneal soft tissue tumors: A case report. Oncol Lett. 2017; 14(4): 4863–5. doi: 10.3892/ol.2017.6797.

Поступила/Received 01.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 17.01.2023

Принята к публикации/Accepted 07.02.2023



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Расулов Родион Исмагилович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 3520-6049.

**Муратов Андрей Анатольевич**, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов онкологии № 7 с блоком трансплантации органов, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). E-mail: murat.irk@mail.ru. SPIN-код: 1024-2409. ORCID: 0000-0003-3418-5034.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Расулов Родион Исмагилович**: клиническая работа с пациентом, дизайн и концепция исследования с внесением ценного интеллектуального содержания, рецензирование.

**Муратов Андрей Анатольевич**: клиническая работа с пациентом, разработка концепции, проекта и дизайна работы, сбор материала, поиск и анализ литературы, написание статьи.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Rodion I. Rasulov**, MD, DSc, Professor, Head of Surgery Department, Irkutsk Regional Cancer Hospital (Irkutsk, Russia).

**Andrey A. Muratov**, MD, Surgeon-Oncologist, Department of Oncology with Organ Transplantation Unit, Irkutsk Regional Cancer Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: murat.irk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3418-5034.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Rodion I. Rasulov**: study supervision, study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, peer review.

**Andrey A. Muratov**: study conception and design, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

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

**Академик РАН**  
**Андрей Владимирович Важенин**  
**(к 65-летию со дня рождения)**



Андрей Владимирович Важенин родился 18 марта 1958 г. в семье врачей в г. Челябинске. Имеет два высших образования: в 1981 г. с отличием окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института (ЧГМИ), в 2001 г. – факультет руководящих работников государственных учреждений Академии народного хозяйства при Правительстве РФ.

За годы работы стал высококвалифицированным специалистом, пройдя все ступени профессионального роста врача. В 1983 г., после окончания клинической ординатуры на кафедре онкологии ЧГМИ, начал работу в Челябинском онкологическом диспансере в качестве врача-радиолога 2-го радиологического отделения, с 1992 г. стал заведующим этого отделения.

В 1986 г. А.В. Важенин защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессоров Л.Я. Эберта и Е.И. Бехтеревой, в 1993 г. – докторскую диссертацию под руководством академика РАМН, профессора В.П. Харченко. В 1996 г. избран заведующим кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии. В 1992 г. стал главным радиологом, в 2000 г. – главным онкологом Челябинской области. С 1998 г. является главным врачом Челябинского областного клинического онкологического диспансера. В 1997 г. А.В. Важенину присвоено ученое звание профессора.

А.В. Важенин – инициатор и автор 36 патентов и изобретений, разработчик и участник ряда масштабных и уникальных научно-практических конверсионных работ, проводимых Челябинским областным

клиническим центром онкологии и ядерной медицины и его кафедрами, совместно с Федеральным ядерным центром (ВНИИТФ) и Правительством Челябинской области создан Уральский центр нейтронной терапии, где пролечено более 1200 пациентов и получены уникальные знания.

Под его руководством на Урале созданы такие новые для Российского здравоохранения и получившие признание в стране научные структуры, как центры офтальмоонкологии, пластической и реконструктивной онкологии, паллиативной онкологии, термотерапии, фотодинамической терапии, кардио-онко-ангиоцентр, центр хирургии опухолей печени и поджелудочной железы. Андреем Владимировичем создана на Урале оригинальная научная онкорadiологическая школа. Под его руководством специалистами из Челябинска, Москвы, Кургана, Тюмени, Златоуста, Магнитогорска, Казахстана, Франции и Палестины защищено 126 диссертаций, из них 109 кандидатских и 17 докторских.

С 2008 г. А.В. Важенин активно участвует в реализации Федеральной программы «Онкология». Постановлением Правительства РФ от 3 марта 2009 г. № 189 руководимый им Челябинский областной клинический онкологический диспансер первым в РФ получил статус окружного, что создало базисную площадку для совершенствования онкологической помощи в регионах, а также для решения стратегических задач онкологии и ядерной медицины.

В 2010 г. под его руководством построен и запущен первый вне Москвы и Санкт-Петербурга центр позитронно-эмиссионной терапии (г. Че-

лябинск). В 2011 г. освоена работа на комплексе «Кибер-нож», открыто отделение радионуклидной терапии, центр позитронно-эмиссионной томографии в г. Магнитогорске. В 2016 г. в центре позитронно-эмиссионной томографии в г. Снежинске (ВНИИТФ – Федеральный ядерный центр) получен первый радиофармпрепарат на отечественном циклотроне. Это позволило создать Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, один из передовых центров в России.

По инициативе и под руководством А.В. Важенина в 2017 г. за два года построен, оснащен и введен в эксплуатацию новый корпус поликлиники онкологического центра на 600 приемов в смену, полностью реконструирован операционный блок, обновлен парк тяжелой техники.

В 2021–22 гг. Андрей Владимирович исполнял обязанности ректора Южно-Уральского медицинского университета. С 1996 г. и по настоящее время заведует родной кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, готовит студентов, клинических ординаторов и диссертантов. Воспитанники Челябинской онкорadiологической школы успешно трудятся на различных должностях в клинических и научных учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Обнинска, Израиля, Германии.

Андрей Владимирович Важенин – председатель ассоциаций радиологов и онкологов Уральского федерального округа, член правления всероссийских ассоциаций радиологов и онкологов, с 1999 г. – член Европейской ассоциации радиологов и онкологов. В 2004 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 2016 г. – действительным членом РАН.

А.В. Важенин – член редакционных коллегий многих отечественных и зарубежных журналов онкологического и радиологического профилей. С 2016 г. он является главным внештатным специалистом-радиологом, с 2019 г. – главным онкологом МЗ РФ в УрФО. В 2019 г. под руководством академика Важенина открыто представительство УР РАН в г. Челябинске. В течение 6 созывов является членом общественного совета госкорпорации «РосАтом», с 2017 г. – членом научно-технического совета госкорпорации «РосАтом».

Андрей Владимирович Важенин с энтузиазмом занимается общественной работой. В 2006 г. избран членом Общественной палаты Челябинской области и вошел в состав ее Президиума, переизбирался в этом качестве 4 созыва подряд. В 2015 и в 2020 гг. избран депутатом Законодательного собрания Челябинской области.

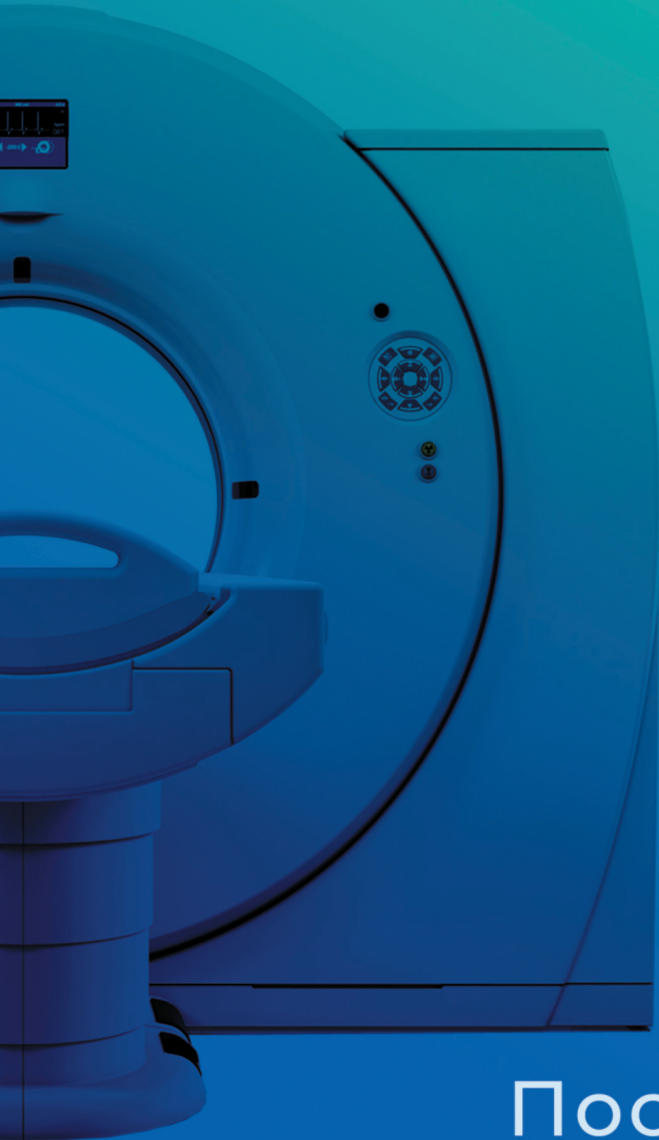
А.В. Важенин пользуется заслуженным авторитетом среди коллег, его характеризуют высокая трудоспособность, энергичность, обязательность, трудолюбие и любознательность, целеустремленность, преданность профессии, обладает замечательным чувством юмора.

За большой вклад в развитие онкологической службы Челябинской области А.В. Важенин награжден медалью «За заслуги перед Челябинской областью» (2010). В 2015 г. получил премию «Призвание – 2015» за вклад в развитие здравоохранения г. Челябинска. В 2017 г. ему присвоено звание «Почетный гражданин города Челябинска», в 2020 г. – «Почетный гражданин области». А.В. Важенин – лауреат губернаторской премии и грамот 2005, 2006 и 2014 гг., победитель Всероссийского конкурса «Лучший врач года» в специальной номинации, как врач, внесший значительный личный вклад в развитие здравоохранения РФ (2014). В 2000 г. А.В. Важенину присвоено звание «Заслуженный врач РФ». За существенный вклад в развитие ядерной медицины награжден медалями Ассоциации онкологов РФ за разработку новых методов диагностики и лечения опухолей (2004, 2006); медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2006); знаком «За верность профессии» Ассоциации онкологов России (2013); медалью академика В.П. Макеева (2015) Президиумом Уральского отделения РАН; почетным знаком госкорпорации «РосАтом» «За вклад в развитии атомной отрасли I степени» (2015); медалью ордена «За заслуги перед Отечеством I степени» (2018); медалью Святого князя Владимира (2016) за плодотворное сотрудничество с Православной церковью.

Андрей Владимирович женат. Супруга – Наталья Александровна Заварзина – народная артистка РФ, профессор. Дети: Дарья Андреевна Важенина – доктор медицинских наук, профессор, специалист в области ядерной медицины; Илья Андреевич Важенин – врач-онколог; внучка Екатерина Важенина – студентка медицинского вуза.

*Друзья, коллеги, ученики,  
сотрудники Научно-исследовательского института онкологии,  
редколлегия «Сибирского онкологического журнала»  
от всей души поздравляют Андрея Владимировича Важенина  
с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия,  
неиссякаемой энергии и успешной реализации всех творческих ланов.*





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](http://neomed.tomsk.ru)